

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
30 novembre 2000 (30.11.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 00/71118 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷:
A61K 31/41, 31/433, 31/4245, A61P 29/00,
C07D 271/07, 291/04, 285/08, 413/12

(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/01386

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international: 19 mai 2000 (19.05.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/06366 19 mai 1999 (19.05.1999) FR

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*): UNI-
VERSITÉ PARIS 7 - DENIS DIDEROT [FR/FR]; 2,
place Jussieu, F-75005 Paris (FR).

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues.

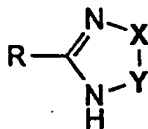
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): ASSOGBA,
Léon [BJ/FR]; 7, rue André Lenotre, F-77950 Maincy
(FR). HEYMANS, Françoise [FR/FR]; 50, avenue Jean
Jaurès, F-75019 Paris (FR). DONG, Chang-Zhi [CN/FR];
1, allée Réjane, F-92000 Nanterre (FR). GODFROID,
Jean-Jacques [FR/FR]; 20, rue de la Chine, F-75020 Paris
(FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: PHOSPHOLIPASE A₂-SPECIFIC INHIBITING COMPOUNDS

(54) Titre: COMPOSÉS INHIBITEURS SPÉCIFIQUES DE LA PHOSPHOLIPASE A₂



(I)

(57) Abstract: The invention concerns novel phospholipase A₂ specific inhibiting compounds of general formula (I). Said novel compounds are capable of acting on PLA₂ and are advantageously PLA₂snp-specific inhibiting compounds completely inactive towards pancreatic PLA₂. The invention also concerns a method for preparing said novel compounds, compositions containing them and their use in particular for treating inflammatory pathologies and in cosmetics.

(57) Abrégé: La présente invention concerne de nouveaux composés inhibiteurs spécifiques de la phospholipase A₂ répondant à la formule générale (I). Ces nouveaux composés sont susceptibles d'agir sur les PLA₂ et sont avantageusement des composés inhibiteurs spécifiques de la PLA₂snp totalement inactifs sur la PLA₂ pancréatique. La présente invention concerne également un procédé de préparation de ces nouveaux composés, des compositions les contenant et leur utilisation notamment en thérapie de pathologies inflammatoires et en cosmétique.

WO 00/71118 A1

COMPOSES INHIBITEURS SPECIFIQUES DE LA PHOSPHOLIPASE A2

La présente invention concerne de nouveaux composés inhibiteurs spécifiques de la phospholipase A₂, leur procédé de préparation, des compositions
5 les contenant et leur utilisation notamment en thérapie de pathologies inflammatoires.

Agissant suite à la pénétration dans l'organisme d'agents pathogènes ou encore à des stimuli inflammatoires tels que traumatisme, brûlure ou irradiation, les phospholipases A₂ (PLA₂) sont des enzymes qui sont impliqués dans beaucoup
10 d'autres processus biologiques et biochimiques englobant l'agrégation plaquettaire, la digestion des lipides d'origine alimentaire et le métabolisme des phospholipides membranaires. La toxicité des venins de serpents, d'abeille *Apis mellifera* et du saurien *Heloderma suspectum* est liée à la présence de PLA₂ dans les sécrétions salivaires. Ces enzymes sont également impliqués dans la transduction de signaux
15 d'origine cellulaire et dans les phénomènes mitotiques.

Les phospholipases appartiennent à la classe des estérases. On y distingue deux sous-classes à savoir, d'une part, les phosphodiesterases regroupant les phospholipases C et D et, d'autre part, les acylhydrolases rassemblant les phospholipases A₁, A₂ et B.

20 Les phospholipases A₂ sont des enzymes ubiquitaires des organismes eucaryotes supérieurs. Elles hydrolysent de manière spécifique la liaison ester en position sn-2 des phospholipides de la série L, libérant d'une part un acide gras et un lysophospholipide d'autre part.

Quand l'acide gras est l'acide arachidonique (AA), celui-ci est le précurseur
25 majeur des eicosanoïdes (Prostaglandines, Prostacyclines, Thromboxanes, Leucotriènes, etc) encore appelés médiateurs lipidiques de l'inflammation. Quand le lysophospholipide est le lyso-PAF, il peut donner naissance au PAF, autre médiateur important de l'inflammation.

La diversité des enzymes dans cette superfamille, leur implication dans
30 nombre de pathologies et surtout leur présence en abondance dans les foyers inflammatoires font aujourd'hui de ces protéines, l'objet d'attentions particulières et, depuis quelques décennies, la cible de plusieurs organismes de recherche.

Les phospholipases sont classées en deux groupes à savoir, d'une part, les phospholipases A₂ extracellulaires ou sécrétées et, d'autre part, les phospholipases A₂ intracellulaires ou cytosoliques.

Les phospholipases A₂ sécrétées forment une famille homogène de protéines dont le poids moléculaire est compris entre 12 et 18 kDa. Ces enzymes possèdent un grand nombre de résidus cystéine établissant des ponts disulfure qui leur confèrent une grande résistance à la dénaturation.

Une centaine d'entre elles a été séquencée. Elles sont toutes formées d'une seule chaîne polypeptidique d'environ 120 acides aminés précédée d'une séquence signal de 20 acides aminés nécessaires à l'excrétion. Même si des différences de séquences peuvent être observées au sein de la structure primaire des PLA₂, 21 acides aminés et notamment 10 cystéines sont fortement conservés.

Suivant leur origine, on distingue :

- les phospholipases A₂ pancréatiques dont la fonction digestive des phospholipides émulsifiés par les sucs biliaires a été établie;

- les phospholipases A₂ de venins d'insectes et de reptiles connues pour leur rôle dans la digestion des proies. La toxicité (neurotoxicité, myotoxicité, cardiotoxicité) de certaines d'entre elles a été établie;

- les phospholipases A₂ de mammifères présentes dans les fluides corporels et sécrétées par les cellules intervenant dans l'inflammation telles que les plaquettes, les leucocytes polymorphonucléaires et les macrophages.

Selon leur structure primaire les phospholipases A₂ ont été classées en trois groupes :

- les phospholipases A₂ de groupe I (PLA₂-I) possédant 7 ponts disulfure avec un pont disulfure caractéristique entre les cystéines 11 et 77. Ce groupe rassemble essentiellement les PLA₂ de venin d'Elapidae et d'Hydrophiidae et les PLA₂ pancréatiques de mammifères;

- les phospholipases A₂ de groupe II (PLA₂-II) caractérisées par un pont disulfure entre les cystéines 50 et C-terminale. Ce groupe englobe les PLA₂ de venins de Crotalidae et de Viperidae ainsi que les PLA₂ sécrétées non pancréatiques de mammifères (snpPLA₂). Un segment particulier entre les résidus

54 et 66 appelé boucle d'Elapidae permet de distinguer les deux sous-groupes. Comme pour le groupe I, elles possèdent 7 ponts disulfure;

- les phospholipases A₂ de groupe III (PLA₂-III) possèdent une chaîne polypeptidique de 128 acides aminés avec 4 à 5 ponts disulfure. Ce groupe réunit
5 les PLA₂ des venins d'abeille *Apis mellifera*, et du lézard *Heloderma suspectum*;

- plus récemment, d'autres groupes de PLA₂ ont été décrits. Chez l'homme, les PLA₂ V et X constituent de nouveaux groupes de PLA₂ sécrétées.

Le groupe II des PLA₂ revêt une importance capitale puisqu'il englobe la PLA₂ sécrétée non pancréatique soupçonnée de jouer un rôle dans les pathologies
10 inflammatoires.

En particulier, la PLA₂ sécrétée non pancréatique (PLA₂snp) joue un rôle primordial dans la propagation et l'amplification de l'inflammation. Dans de nombreux états pathologiques, il existe en effet une corrélation entre le niveau de PLA₂snp circulante et la sévérité de la maladie. C'est le cas dans le choc septique,
15 que sa cause en soit une infection, une péritonite, la malaria ou même une intoxication à l'aspirine où le taux élevé de cet enzyme contribue au collapsus respiratoire, à l'hypotension, au syndrome de détresse respiratoire et à la mortalité. Dans la polyarthrite rhumatoïde, la PLA₂snp s'accumule dans le cartilage, la matrice articulaire et extraarticulaire, les chondrocytes et le fluide synovial, et le
20 niveau de cet enzyme dans la circulation est en rapport avec la taille et le nombre d'articulations enflammées. Au niveau des voies respiratoires et du poumon, elle est impliquée dans l'asthme, la rhinite allergique, la lésion aigue du poumon, le syndrome de détresse respiratoire et l'asbestose. Dans le système cardiovasculaire, elle est activée durant l'ischémie et joue un rôle dans le dépôt de
25 lipoprotéines de haute densité dans l'athérosclérose et dans la morbidité cardiovasculaire. Dans le tractus gastrointestinal, on la retrouve en concentration élevée dans la maladie de Crohn, les colites ulcératives et les inflammations intestinales ainsi que dans la cirrhose et la pancréatite aigue. Dans le psoriasis, on observe un accroissement de son activité au niveau des lésions de la peau. Enfin,
30 dans le cerveau, elle serait impliquée dans les lésions cellulaires et tissulaires de l'ischémie cérébrale et de la schizophrénie.

L'inflammation est un processus bénéfique pour l'organisme mais qui cependant a tôt fait d'échapper au contrôle du métabolisme et donc de déboucher sur des complications sévères qualifiées de pathologies inflammatoires. Dans le cadre de la lutte contre ces pathologies qui impliquent l'activité des PLA₂ et plus particulièrement celle des PLA₂ sécrétées non pancréatiques, des efforts importants de la recherche scientifique ont permis depuis plusieurs décennies de recenser nombre de molécules capables d'inhiber l'activité des PLA₂. Ainsi, plusieurs inhibiteurs naturels et synthétiques agissant de façon plus ou moins directe ont montré des activités anti-PLA₂ intéressantes.

Les inhibiteurs indirects agissent soit en modifiant l'organisation du substrat phospholipidique (anesthésiques locaux, antimalariaux, antipsychotiques, antibiotiques) soit en antagonisant le calcium dont l'enzyme a besoin pour fonctionner (bepridil, verapamil).

Les inhibiteurs directs agissent par le biais d'une interaction directe avec l'enzyme, qu'elle soit covalente (bromure de parabromophénacyle) ou non (thiélocine A₁β, analogues phospholipidiques, inhibiteurs synthétiques).

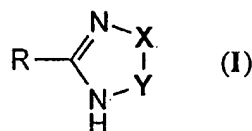
Parmi les produits déjà connus en tant qu'inhibiteurs de l'activité des PLA₂ certains ont montré des propriétés intéressantes en antagonisant cet enzyme, tels que des produits naturels (vitamines A et E, les antioxydants gossipol, quercétine et acide nordihydro-guaiarétique et autres thiélocines, ochnaflavone, héparine, colchicine, cinatrine, acide aristolochique, les peptides duramycine, cinnamycine, protamine lipocortines, cratapotine) ou des produits synthétiques (analogues de produits naturels antiinflammatoires non stéroïdiens classiques : sulindac, tiaramide, indométhacine; antagonistes des leucotriènes; antagonistes de lipoxigénase ou de cycloxygénase; diacylpyrroles; dérivés de l'acide benzoylacrylique).

Cependant, la majorité de ces produits déjà connus ne sont pas spécifiques de la PLA₂snp de groupe II mais inhibent aussi la PLA₂ pancréatique de groupe I. Certains même ne sont pas spécifiques des PLA₂ mais agissent aussi sur d'autres phospholipases, les PLC et D, ou d'autres enzymes tels que cycloxygénase, lipoxigénase etc.

On a maintenant trouvé de manière tout à fait surprenante et inattendue, compte tenu en particulier de la grande diversité des structures susceptibles d'agir sur les PLA₂, que certaines nouvelles structures, avantageusement beaucoup plus simples, permettent d'obtenir un degré d'activité inhibitrice des PLA₂ au moins égal
 5 sinon supérieur. En outre, ces nouveaux composés peuvent présenter une spécificité jusqu'à 100% sur les enzymes de groupe II.

En particulier, ces nouvelles structures sont avantageusement des composés inhibiteurs spécifiques de la PLA₂snp totalement inactifs sur la PLA₂ pancréatique.

La présente invention a ainsi pour objet des composés caractérisés en ce
 10 qu'ils répondent à la formule générale



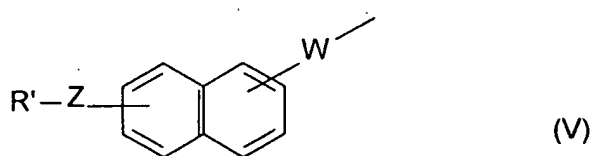
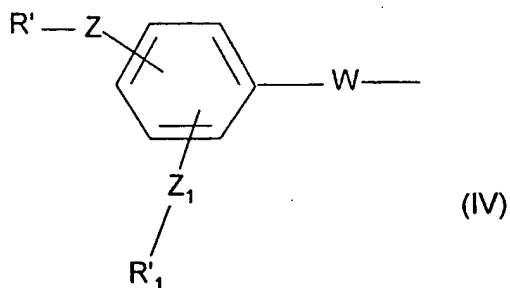
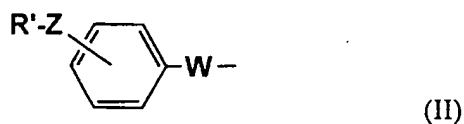
15 dans laquelle :

X est choisi dans le groupe constitué par O, S, NH, NR₀ et CR₁R₂, R₀ représentant soit un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, soit un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, R₁ et R₂
 20 formant ensemble, avec l'atome de carbone de l'hétérocycle, C=CR₁'R₂' avec R₁' et R₂', identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle ou hétérocycle aromatique substitué ou non substitué, ou R₁ et R₂, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de
 25 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone;

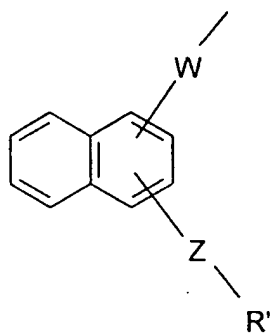
Y est choisi dans le groupe constitué par C=O, C=S, S=O et CR₃R₄, R₃ et R₄ formant ensemble, avec l'atome de carbone de l'hétérocycle, C=CR₃'R₄' avec R₃' et

R₄' , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle ou hétérocycle aromatique substitué ou non substitué, ou R₃ et R₄ , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de
5 1 à 6 atomes de carbone;

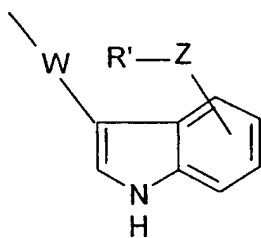
R est choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 19 atomes de carbone, les groupes hydrocarbonés mono- ou polyinsaturés, linéaires ou ramifiés, ayant de trois à 19 atomes de carbone, et les
10 groupes ayant pour formules (II) , (IV) à (XIV) :



7

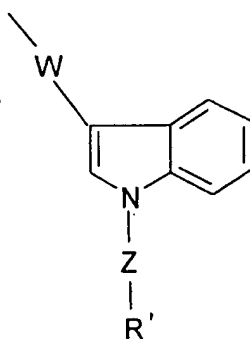


(VI)



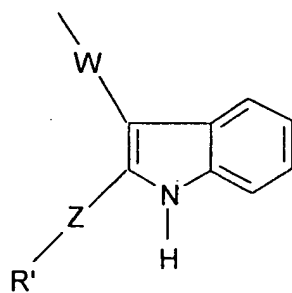
(VII)

5

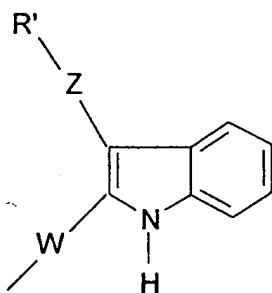


(VIII)

8

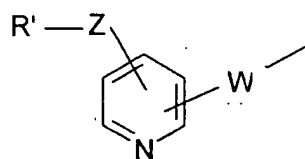


(IX)

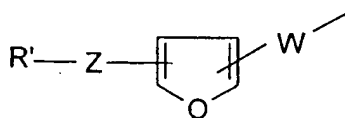


(X)

5

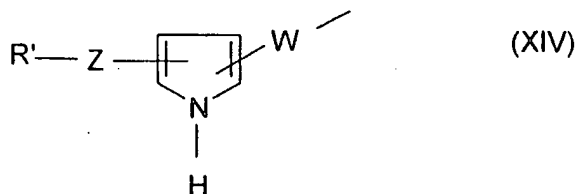
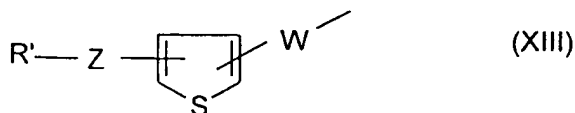


(XI)



(XII)

10



dans lesquelles formules (II) et (IV) à (XIV)

5

R' est choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyle linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 18 atomes de carbone, les groupes polyéther de même longueur, les groupes polyaryle et les groupes aryl-alkyl, aryl-B-alkyl, alkyl-B-alkyl, alkyl-B-aryl et aryl-B-aryl pour lesquels "aryl" représente un groupe aryle ayant de 5 à 10 chaînons, 10 "alkyl" représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 10 atomes de carbone et "B" est choisi dans le groupe constitué par O, S, NH, NR₉, O-CO, CO-O, NH-CO-O et O-CO-NH avec R₉ représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

15 R'₁ dans la formule (IV) représente l'une des significations possibles de R' avec R' et R'₁ étant identiques ou différents,

Z est choisi dans le groupe constitué par O, S, Se, (CH₂)_n avec n étant un nombre entier compris entre 1 et 6, et NR₈ où R₈ représente un atome d'hydrogène ou un 20 groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 10 atomes de carbone;

Z₁ dans la formule (IV) représente l'une des significations possibles de Z avec Z et Z₁ étant identiques ou différents,

W représente NR_7 , avec R_7 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou W représente $(CR_5R_6)_m$ avec m étant un nombre entier ayant une valeur comprise dans la gamme allant de 0 à 6 et avec , lorsque m est différent de 0, R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

Par "groupe aryle" dans la définition de R' , on entend tout composé aryle connu de l'homme du métier, en particulier le groupe phényle, naphtyle, phényl-phényle (ou biphényle) ou encore un aryle hétérocyclique tel que le groupe indolyle.

Par "groupes polyéther de même longueur", on entend selon l'invention, pour la définition de R' , des groupes polyéther, linéaires ou ramifiés, comprenant un nombre de C et/ou O total compris entre 1 et 18.

De préférence, les composés de la formule (I) ci-dessus sont tels que X est O ou S, avec Y est C=O ou S=O lorsque X est O et Y est C=O lorsque X est S.

De préférence également, les composés de la formule (I) ci-dessus sont tels que X est CR_1R_2 avec R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

De préférence également, les composés de la formule (I) ci-dessus sont tels que X est NH ou NR_0 , R_0 représentant soit un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone soit un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

De préférence encore, les composés de la formule (I) ci-dessus sont tels que Y est CR_3R_4 avec R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

Le groupe R dans les composés de la formule (I) ci-dessus est en particulier un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où W représente NR_7 , avec R_7 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou W représente $(CR_5R_6)_m$ avec m étant un nombre entier ayant une valeur comprise dans la gamme allant de 1 à 6, R_5 et R_6 ,

identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

Le groupe R dans les composés de la formule (I) ci-dessus est en particulier un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où W est (CR₅R₆)_m avec m étant un nombre entier ayant une valeur comprise dans la gamme allant de 1 à 6 et de préférence de 1 à 3 et R₅ et R₆, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 et de préférence de 1 à 3 atomes de carbone.

Par ailleurs, le groupe R dans les composés de la formule (I) ci-dessus représente un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où W est NR₇ avec R₇ représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 et de préférence de 1 à 3 atomes de carbone.

Selon un mode de réalisation particulier de la présente invention, les composés de la formule (I) ci-dessus sont tels que R est un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où R' comporte en outre au moins un groupe fonctionnel latéral (c'est-à-dire non en position terminale) et/ou en position terminale (c'est à dire à l'extrémité de R' opposée à celle en liaison avec Z) choisi dans le groupe constitué par les groupes fonctionnels alcool, thiol, acide carboxylique, amine, amide et les sels de ceux-ci.

En particulier, le composé de formule (I) est tel que R est un groupe de formule choisie parmi les formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus, Z représentant NR₈ où R₈ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

En particulier, le composé de formule (I) est tel que X ne peut représenter CR₁R₂ lorsque Y représente CR₃R₄.

En particulier encore, le composé de formule (I) est tel que lorsque R est un groupe de formule choisie parmi les formules (II) à (XIV) ci-dessus, où W est (CR₅R₆)_m avec m ayant la valeur zéro, alors R' est différent d'un groupe méthyle ou éthyle.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux de la présente invention les composés de la formule (I) ci-dessus sont choisis dans le groupe constitué par :

- a) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
 b) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphényl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
 c) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphénéthyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
 5 d) la 4,5-dihydro-3-(α -méthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
 e) la 4,5-dihydro-3-(α,α -diméthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
 f) la 2,3-dihydro-2-oxo-4-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,3,5[3H]-
 10 oxathiadiazole;
 g) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-thiadiazol-5-one;
 h) la 4,5-dihydro-3-(4-(5-indol-1'-ylpentyl)oxy)benzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ;
 i) la 4,5-dihydro-3-(2-méthoxy-4-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-
 15 oxadiazol-5-one ;
 j) la 4,5-dihydro-3-(4-(14-hydroxytétradécyloxy)benzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ;
 k) la 4,5-dihydro-3-(4-dodécyloxynaphthyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ; et
 l) la 4,5-dihydro-3-(4-diheptylaminobenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one.
- 20 La présente invention a tout particulièrement pour objet les composés de formule (I) tels que décrits ci-dessus, étant entendu que :
- lorsque X est O, S, NH ou NCH₃, et Y est C=O alors R est différent du groupe éthyle;
 - lorsque R est un groupe de formule choisie parmi les formules (II) et (IV) à
 25 (XIV) ci-dessus, où W est (CR₅R₆)_m avec m ayant la valeur zéro, alors R' est différent d'un groupe méthyle ou éthyle;
 - X ne peut représenter CR₁R₂ lorsque Y représente CR₃R₄ ;
 - lorsque X est O et Y est S=O alors R est différent d'un groupe alkyle en C₃-C₅ linéaire;
 - 30 - lorsque X est O et Y est C=O, alors R est différent du groupe méthyle ou du groupe butyle linéaire;
 - lorsque X est S et Y est C=O alors R est différent du groupe méthyle;

- lorsque X est NH et Y est C=O alors R est différent du groupe 2-C₂H₅OC₆H₄NH.

Bien entendu, l'homme du métier comprendra à la lecture de la formule générale (I) ci-dessus que les formes tautomères éventuelles des composés respectifs font partie intégrante de la présente invention. On peut citer tout
5 particulièrement les formes tautomères alcool (iminol) dans le cas des dérivés de 1,2,4[4H]-oxadiazol-5-ones.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) décrits ci-dessus.

10 D'une manière générale, comme cela est illustré par les exemples ci-après, ce procédé de préparation est caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant :

a) soit à faire réagir du chlorhydrate d'hydroxylamine sur un dérivé de formule R-CN où R est défini comme précédemment pour former l'oxime intermédiaire
15 correspondant, puis à soumettre cet oxime à une cyclisation par réaction avec un chlorocarbonate (ou chloroformiate) suivie d'un chauffage à une température suffisante pour obtenir une cyclisation pratiquement complète;

b) soit à faire réagir un halogénure de cyanogène (de préférence du bromure de cyanogène Br-CN) sur un dérivé de formule R-NH₂ où R est défini comme
20 précédemment, pour former le cyanamide substitué correspondant R-NH-CN puis à soumettre ce cyanamide substitué à une cyclisation comme dans a) ci-dessus (réaction avec du chlorhydrate d'hydroxylamine puis cyclisation avec un chlorocarbonate suivie d'un chauffage à une température suffisante pour obtenir une cyclisation pratiquement complète);

25 c) soit à faire réagir un tri(alkyl en C₁-C₄)aluminium (de préférence du triméthylaluminium) et de l'éthylène diamine sur un dérivé de formule R-CO₂Et où R est défini comme précédemment.

Les produits de départ pour les étapes de procédé ci-dessus peuvent être préparés selon des méthodes bien connues de l'homme du métier (voir en
30 particulier les exemples 1 à 7 et 8 à 13 ci-après).

La présente invention a en outre pour objet une composition caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un des composés de formule générale (I)

décrits ci-dessus étant entendu que X ne peut représenter CR_1R_2 lorsque Y représente CR_3R_4 .

Plus particulièrement, cette composition comprend en outre au moins un excipient choisi dans le groupe constitué par les excipients pharmaceutiquement acceptables et les excipients cosmétiquement acceptables.

La présente invention a ainsi pour objet une composition pharmaceutique ou cosmétique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un des composés de formule (I) décrits ci-dessus et en ce qu'elle comprend en outre au moins un excipient choisi dans le groupe constitué par les excipients pharmaceutiquement acceptables et les excipients cosmétiquement acceptables, étant entendu que X ne peut représenter CR_1R_2 lorsque Y représente CR_3R_4 .

Lorsque la composition selon l'invention comprend au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, il s'agit en particulier d'un excipient approprié pour une administration de la composition par voie topique, d'un excipient approprié pour une administration de la composition par voie orale et/ou d'un excipient approprié pour une administration de la composition par voie parentérale.

Enfin, faisant en particulier référence à l'étude d'activité biologique ci-après, la présente invention a encore pour objet un composé de formule générale (I) telle que décrite ci-dessus, pour son utilisation en tant que principe thérapeutiquement actif dans un médicament, étant entendu que X ne peut représenter CR_1R_2 lorsque Y représente CR_3R_4 .

Plus particulièrement, l'invention a pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule générale (I) telle que décrite ci-dessus, pour la préparation d'une composition, médicament ou cosmétique, destinée à inhiber l'activité des PLA_2 , en particulier des PLA_2 de groupe II, et de préférence d'une composition, médicament ou cosmétique, destinée à inhiber spécifiquement l'activité des PLA_2 sécrétées non pancréatiques.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule générale (I) telle que décrite ci-dessus, pour la

préparation d'un médicament destiné au traitement de l'inflammation, notamment de l'inflammation chronique et de l'inflammation aiguë, c'est à dire en particulier des pathologies inflammatoires dans lesquelles s'avère être impliquée la PLA₂ sécrétée non pancréatique.

- 5 Il s'agit donc tout particulièrement des pathologies inflammatoires mentionnées ci-dessus, à savoir la polyarthrite rhumatoïde, le choc septique, que sa cause en soit une infection, une péritonite, la malaria ou même une intoxication à l'aspirine, le collapsus respiratoire, l'hypotension, le syndrome de détresse respiratoire, l'asthme, la rhinite allergique, la lésion aiguë du
10 poumon, l'asbestose, l'ischémie, la morbidité cardiovasculaire, la maladie de Crohn, les colites ulcéraives, les inflammations intestinales, la cirrhose, la pancréatite aiguë, le psoriasis et enfin les lésions cellulaires et tissulaires de l'ischémie cérébrale et de la schizophrénie.

- La présente invention a enfin pour objet l'utilisation d'au moins un
15 composé de formule générale (I) telle que décrite ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles rhumatismaux.

- La présente invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule générale (I) telle que décrite ci-dessus, pour la préparation
20 d'une composition cosmétique destinée au traitement de l'inflammation, notamment de l'inflammation chronique et de l'inflammation aiguë.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer la présente invention et ne doivent en aucun cas être interprétés comme pouvant en limiter la portée.

- 25 Exemple 1 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle X = O, Y = C=O, R = 4-tétradécyloxybenzyle, soit n = 14, m = 1, R₅ = R₆ = H, Z = O)

- 30 1.1 - Préparation du 4-tétradécyloxyphénylacétonitrile

Dans un ballon de 250 ml, 6 g (45,1 mmol) de 4-hydroxyphénylacétonitrile sont dissous dans 30 ml d'éthanol absolu. La solution est refroidie dans la glace et

1,9 g (47,3 mmoles) de soude en pastilles dissous dans 20 ml d'éthanol est additionné goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 15 minutes puis l'éthanol est éliminé sous pression réduite. Au résidu repris dans 50 ml de diméthylformamide (DMF), on ajoute goutte à goutte 14,1 ml (47,3 mmoles) de 1-bromotétradécane et le
5 mélange est agité à température ambiante pendant 48 h. Après dilution avec 200 ml d'eau, le produit est extrait avec 200 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées à l'eau salée et séchées sur MgSO₄. Après filtration et évaporation des solvants, on obtient 17,11 g de produit
10 brut et une chromatographie sur colonne de gel de silice utilisant 20% de dichlorométhane dans l'éther (éther de pétrole) comme éluant permet de récupérer 7,09 g de cristaux blancs. Rendement : 48 %. Point de fusion : 64°C. R_f = 0,75 (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95, v/v).

1.2 - Préparation du 4-tétradécyloxyphénylacétamidoxime

15 Dans un ballon de 500 ml, on mélange 10 g (30,4 mmoles) de 4-tétradécyloxyphénylacétonitrile, 22 g (157,5 mmoles) de K₂CO₃, 10,94 g (157,5 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 250 ml d'éthanol absolu. Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 h sous agitation magnétique. La solution est filtrée à chaud et les sels sont rincés à l'éthanol chaud. L'oxime cristallise rapidement en
20 refroidissant. Après filtration et lavage à l'éthanol froid, on obtient 6,5 g de cristaux blancs. Rendement : 59%. Point de fusion : 102°C. R_f : 0,2 (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95, v/v).

1.3 - Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxybenzyl)-

25 1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

Dans un ballon rodé de 100 ml refroidi dans la glace, on introduit 6,5 g (18 mmoles) de 4-tétradécyloxyphénylacétamidoxime, 1,5 ml (19,7 mmoles) de pyridine et 50 ml de DMF. On ajoute goutte à goutte 3,52 ml (18 mmoles) de chloroformate de 2-éthylhexyle. Après 45 min d'agitation magnétique à 0°C, puis 45 min à
30 température ambiante, le mélange est dilué à l'eau (200 ml) et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau saturée en chlorure de sodium, séchée sur MgSO₄, filtrée et évaporée. Le résidu est repris dans 80 ml de xylène et

chauffé à reflux (120°C) pendant 2 h sous agitation magnétique. Le xylène est évaporé à la pompe à palette et la purification du produit sur colonne de gel de silice éluee au dichlorométhane permet d'obtenir 4,9 g du composé terminal. Rendement : 70%. Point de fusion : 121°C. Rf : 0,58 (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95, v/v).

5

IR (KBr) : 3371 (N-H), 1726 (C=O), 1599, 1515 (C=C), 1460 (C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 7 (d, 2H, H aromatiques), 6,81 (d, 2H, H aromatiques), 3,86 (t, 2H, CH₂O), 3,73 (s, 2H, PhCH₂), 1,70 (m, 2H, CH₂-C-O), 1,28 (large s, 22H, CH₂), 0,81 (t, 3H, CH₃).

10

Exemple 2 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphényl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle X = O et Y = C=O, R = 4-tétradécyloxyphényle, soit n = 14, m = 0, Z = O)

15

2.1 - Préparation du 4-tétradécyloxybenzonitrile

Dans un erlenmeyer de 500 ml refroidi dans de la glace, on suspend 20 g (0,5 mole) d'hydru de sodium (60% dans l'huile de paraffine) dans 100 ml de diméthylformamide (DMF). Le mélange est agité 5 min à 0°C puis 59,5 g (0,5 mole) de 4-cyanophénol dissous dans 100 ml de DMF sont ajoutés goutte à goutte à 4°C. Lorsque le dégagement d'hydrogène s'arrête, on ajoute goutte à goutte et à température ambiante, 139 g (0,5 mole) de bromure de tétradécane et le mélange est agité pendant 7 h à la même température. Le DMF est évaporé et le résidu, repris à l'éther est lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée, évaporée pour donner 139,5 g du nitrile qui cristallise dans l'hexane sous forme de cristaux blancs. Rendement : 95%. Point de fusion : 54,8°C.

25

2.2 - Préparation de la 4-tétradécyloxybenzamidoxime

Elle s'effectue comme dans l'étape 1.2 de l'exemple 1. A partir de 30 g (95,2 mmoles) de 4-tétradécyloxybenzonitrile, 65,6 g (475,2 mmoles) de K₂CO₃, 33 g (475,2 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 300 ml d'éthanol absolu, on

30

obtient 25,1 g de cristaux blancs de l'oxime. Rendement : 76%. Point de fusion : 110°C.

2.3 - Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphényl)-1,2,4 [4H]-
5 oxadiazol-5-one

Elle s'effectue comme dans l'étape 1.3 de l'exemple 1. A partir de 0,5 g (1,44 mmoles) de 4-tétradécyloxybenzamidoxime, on obtient 0,27 g du composé titre. Rendement : 50%. Point de fusion : 151°C.

10 IR (KBr) : 3080 (O-H), forme tautomère, 1730 (C=O), 1616, 1525 (C=C), 1469 (C=N) cm⁻¹.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 7,72 (d, 2H, H aromatiques), 7,00 (d, 2H, H aromatiques), 4,00 (t, 2H, CH₂O), 1,71 (quintuplet qt, 2H, CH₂-C-O), 1,23 (large s, 22H, CH₂), 0,82 (t, 3H, CH₃).

15

Exemple 3 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphénéthyl)-1,2,4[4H]-
oxadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle X = O et Y = C=O, R = 4-tétradécyloxyphénéthyle, soit n = 14, m = 2, R₅ = R₆ = H, Z = O)

20

3.1 - Préparation du 3-(4'-tétradécyloxyphényl)propionitrile

Dans un ballon de 250 ml, on dissout 29,4 g (0,2 mole) de 3-(4'-hydroxyphényl)propionitrile dans 10 ml d'éthanol absolu à 0°C. Une solution 8,8 g (0,2 mole) de soude dans l'éthanol (100 ml) est ajoutée goutte à goutte. Le solvant
25 est alors chassé sous vide et le culot repris dans 30 ml de diméthylformamide (DMF). Le DMF est éliminé à la pompe à palette et le résidu repris à nouveau dans 200 ml de DMF pour donner une solution à laquelle sont ajoutés goutte à goutte 62,4 ml (0,2 mole) de 1-bromotétradécane. Après 48 h d'agitation à température ambiante, un traitement identique à celui décrit dans la préparation du 2-(4'-
30 tétradécyloxyphényl)acétonitrile, étape 1.1 de l'exemple 1, permet d'obtenir 64,23 g

de 3-(4'-tétradécyloxyphényl)propionitrile sous forme d'un solide blanc. Rendement : 93,5%. Point de fusion : 58,6-60,5°C.

3.2 - Préparation de la 3-(4'-tétradécyloxyphényl)propionamidoxime

5 En suivant le même protocole que pour l'étape 1.2 de l'exemple 1 mais à partir de 30 g (87,4 mmoles) de 3-(4'-tétradécyloxyphényl)propionitrile, 66,4 g (480,60 mmoles) de K_2CO_3 , 30,3 g (437 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 500 ml d'éthanol absolu, on obtient 21,21 g de cristaux blancs de l'oxime titre. Rendement : 65%. Point de fusion : 106,2-107,9°C.

10

3.3 - Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphénéthyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

En suivant le même protocole que celui décrit dans l'étape 1.3 de l'exemple 1, mais à partir de 3,76 g (10 mmoles) de 3-(4'-tétradécyloxyphényl) propionamidoxime, 15 1,7 ml (21 mmoles) de pyridine et 1,16 ml (10 mmoles) de chloroformate de phényle, on obtient 1,3 g du composé titre. Rendement : 47%. Point de fusion : 101,6-102,5°C.

IR (KBr) : 3136, 3068 (N-H), 2916, 2850 (C-H), 1764 (C=O), 1609, 1514 (C=C), 1471 20 (C=N), 1242 (C-O) cm^{-1} .

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, HMDS) δ ppm : 7,01 (d, $J = 8,6Hz$, 2H, H aromatiques), 6,79 (d, 2H, H aromatiques), 3,85 (t, 2H, CH_2O), 2,82 (m, 4H, $Ph(CH_2)_2$), 1,70 (m, 2H, CH_2-C-O), 1,20 (large s, 22H, CH_2), 0,81 (t, 3H, CH_3).

25 Exemple 4 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(α -méthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle $X = O$, $Y = C=O$, $R = \alpha$ -méthyl-4-tétradécyloxybenzyle, soit $n = 14$, $m = 1$, $R_5 = Me$, $R_6 = H$, $Z = O$)

30

4.1 - Préparation du 2-(4'-tétradécyloxyphényl)propionitrile

Dans un ballon de 250 ml, on dissout 3,9 g (10 mmoles) de 4-tétradécyloxyphénylacétonitrile préparé selon le protocole décrit étape 1.1 de l'exemple 1 dans 50 ml de DMF à 0°C. A cette solution est ajoutée une suspension de 0,4 g (10 mmoles) d'hydruide de sodium (60% dans l'huile de paraffine) dans 10 ml de DMF. Le mélange est laissé se rechauffer à la température ambiante et l'agitation poursuivie durant 30 min. A la suspension est alors ajouté 0,63 ml (10 mmoles) d'iodométhane goutte à goutte. L'agitation est maintenue 3h à la température ambiante puis le solvant concentré sous vide à la moitié de son volume. Après dilution avec 50 ml d'eau et deux extractions à l'éther (100 et 50 ml), les phases organiques regroupées sont lavées avec HCl 1N (25 ml), l'eau (2 fois 25 ml), l'eau salée puis séchées (MgSO₄). La filtration et l'évaporation du solvant conduisent à l'obtention de 3,55 g d'un solide orangé qui est chromatographié sur colonne de gel de silice éluée avec un mélange dichlorométhane/éther de pétrole (5:95, v/v) pour donner, dans un premier temps, 0,81 g de 2-méthyl-2-(4'-tétradécyloxyphényl)propionitrile, correspondant à la disubstitution du produit de départ, sous forme d'un solide blanc. Rendement : 23%. Point de fusion : 38,5-40,2°C. On élue ensuite 0,52 g de 2-(4'-tétradécyloxyphényl)propionitrile sous forme d'un solide jaunâtre. Rendement : 15%. Point de fusion : 35,1-36,8°C.

4.2 - Préparation du 4,5-dihydro-3-(α -méthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

En suivant le même protocole que dans l'étape 1.2 de l'exemple 1, mais à partir de 0,41 g (1,2 mmoles) de 2-(4'-tétradécyloxyphényl)propionitrile, 0,91 g (6,6 mmoles) de K₂CO₃, 0,43 g (6,2 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 10 ml d'éthanol absolu, on obtient 0,2 g (44%) de 2-(4'-tétradécyloxyphényl)propionamidoxime. Le traitement de 147 mg (0,39 mmoles) de cet oxime par 0,05 ml (0,62 mmoles) de pyridine et 0,06 ml (0,46 mmoles) de chloroformate de phényle selon le procédé décrit dans l'étape 1.3 de l'exemple 1, et une chromatographie sur colonne de gel de silice utilisant un mélange dichlorométhane/éther de pétrole (80:20, v/v) comme éluant, permettent d'obtenir 69,2 mg de 4,5-dihydro-3-(α -méthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one. Rendement : 44%. Point de fusion : 93,3-94,5°C.

IR (KBr) : 3431 (N-H), 3195 (O-H), forme tautomère, 2917, 2850 (C-H), 1759, 1747 (C=O), 1611, 1513 (C=C), 1474 (C=N), 1248 (C-O) cm^{-1} .

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm : 7,11 (d, 2H, H aromatiques), 6,82 (d, 2H, H aromatiques), 3,87 (m, 3H, CH_2O et PhCH), 1,68 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-O}$), 1,54 (d, 3H, CH_3), 1,19 (large s, 22H, CH_2), 0,81 (t, 3H, CH_3).

Exemple 5 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(α,α -diméthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

10 (composé de formule (I) dans laquelle $X = \text{O}$, $Y = \text{C=O}$, $R = \alpha,\alpha$ -diméthyl-4-tétradécyloxybenzyle, soit $n = 14$, $m = 1$, $R_5 = R_6 = \text{Me}$, $Z = \text{O}$)

Les étapes 1.2 et 1.3 décrites dans l'exemple 1, mais en partant de 0,5 g (1,4 mmoles) de 2-méthyl-2-(4'-tétradécyloxyphényl)propionitrile obtenu dans l'étape 4.1 de l'exemple 4, conduisent à l'oxime intermédiaire avec un rendement de 87% puis
15 au produit terminal (PMS 1099) avec un rendement de 73% après purification sur colonne de gel de silice utilisant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (90:10, v/v) comme éluant. Point de fusion : 86-87°C.

IR (KBr) : 3098 (O-H), 2918, 2850 (C-H), 1772, 1744 (C=O), 1609, 1513 (C=C), 1474
20 (C=N), 1251 (C-O) cm^{-1} .

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm : 7,16 (d, 2H, H aromatiques), 6,80 (d, 2H, H aromatiques), 3,85 (t, 2H, CH_2O), 1,69 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-O}$), 1,59 (s, 6H, CH_3), 1,19 (large s, 22H, CH_2), 0,81 (t, 3H, CH_3).

25 Exemple 6 : Préparation de la 2,3-dihydro-2-oxo-4-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,3,5[3H]-oxathiadiazole

(composé de formule (I) dans laquelle $X = \text{O}$ et $Y = \text{S=O}$, $R = 4$ -tétradécyloxybenzyle, soit $n = 14$, $m = 1$, $R_5 = R_6 = \text{H}$, $Z = \text{O}$)

A une solution de 2 g (5,5 mmoles) de 4-tétradécyloxyphénylacétamidoxime
30 préparé selon le protocole décrit dans les étapes 1.1 et 1.2 de l'exemple 1, dans 0,8

g (10 mmoles) de pyridine et 100 ml de tétrahydrofurane refroidie dans la glace, est ajouté goutte à goutte, 0,7 g (5,9 mmoles) de chlorure de thionyle dissous dans 20 ml de dichlorométhane. Le mélange est agité et chauffé à 40°C pendant 1 h. Le solvant est ensuite éliminé sous vide et le résidu repris par le dichlorométhane est lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis filtrée et évaporée et le résidu chromatographié sur colonne de gel de silice éluée par un mélange éther de pétrole/dichlorométhane (40:60, v/v) pour conduire à 0,32 g de 2,3-dihydro-2-oxo-4-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,3,5[3H]-oxathiadiazole qui cristallise à 0°C dans 50 ml d'un mélange dichlorométhane/éther (1:10, v/v). Rendement : 15%. Point de fusion : 91°C.

IR (KBr) : 3214 (N-H), 1606 (C=C), 1377 (S=O) cm⁻¹.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 7,14 (d, 2H, H aromatiques), 6,84 (d, 2H, H aromatiques), 3,87 (t, 2H, CH₂O), 3,79 (s, 2H, PhCH₂), 1,63 (qt, 2H, CH₂-C-O), 1,18 (large s, 22H, CH₂), 0,80 (t, 3H, CH₃).

Exemple 7 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-thiadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle X = S, Y = C=O, R = 4-tétradécyloxybenzyle, soit n = 14, m = 1, R₅ = R₆ = H, Z = O)

A une solution à 0°C de 2 g (5,5 mmoles) de 4-tétradécyloxyphénylacétamidoxime préparé selon le protocole décrit dans les étapes 1.1 et 1.2 de l'exemple 1, dans 50 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre, est ajouté goutte à goutte 1,2 g (6,1 mmoles) de 1,1-thiocarbonyldiimidazole (TCDI, 90%) dissous dans 15 ml de THF anhydre. Le mélange est agité pendant 2 h à température ambiante et sous atmosphère d'argon. Il est ensuite versé sur une suspension de 25 g de silice dans 300 ml d'un mélange de méthanol/dichlorométhane (1:5, v/v). Après agitation 24 h à température ambiante, la silice est filtrée et rincée 3 fois avec le même mélange de solvants. Le filtrat est évaporé à sec et donne 2,9 g d'une huile brune qui est chromatographiée sur colonne de gel de silice éluée par un mélange méthanol/dichlorométhane (0,5:99,5,

v/v). On obtient, après recristallisation dans un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole (12:60, v/v), 0,37 g du composé titre. Rendement : 17%. Point de fusion : 108-109°C.

5 IR (KBr) : 3434 (N-H), 2919, 2850 (C-H), 1655 (C=O), 1610, 1511 (C=C), 1475 (C=N), 1244 (C-O) cm^{-1} .

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm : 7,10 (d, 2H, H aromatiques) 6,82 (d, 2H, H aromatiques), 3,89 (t, 2H, CH_2O), 3,85 (s, 2H, PhCH_2), 1,66 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-O}$), 1,19 (large s, 22H, CH_2), 0,81 (t, 3H, CH_3).

10

Exemple 8 : Etude de l'activité biologique

8.1) Généralités

Depuis que leur participation a été largement évoquée dans les phénomènes inflammatoires, les PLA_2 sont depuis quelques années, la cible de recherche des
15 biochimistes.

In vitro, plusieurs méthodes permettent d'apprécier l'activité anti- PLA_2 , notamment la technique de marquage au tritium ou au carbone 14 des substrats phospholipidiques, la technique du pH stat, la mesure indirecte de l'activité PLA_2 via
20 l'agrégation plaquettaire, le dosage de l'activité PLA_2 par hémolyse, le dosage de l'activité PLA_2 sur des phospholipides en monocouches, la spectrofluorimétrie, et la spectrophotométrie UV.

Cependant certaines de ces techniques de dosage de l'activité PLA_2 présentent, nonobstant un intérêt certain, des inconvénients qui peuvent parfois limiter leur
25 utilisation. En particulier, ces méthodes impliquent parfois une complexité et sont pour la plupart peu sensibles. Deux méthodes très complémentaires leur ont été préférées, à savoir le dosage fluorimétrique de l'activité PLA_2 et le dosage spectrophotométrique UV, qui seront explicitées plus en détail ci-après

Pour l'essentiel, les phospholipases A2 hydrolysent la liaison ester en position
30 sn-2 des phospholipides et libèrent un acide gras.

L'action des composés a en particulier été évaluée *in vitro* par le dosage de cet acide gras selon la méthode fluorimétrique de Radvanyi et coll. (*Anal. Biochem.* 1989, 177, 103-109), en utilisant un substrat fluorescent: l'acide palmitoyl-2-(10-pyrényldécanoyl)-sn-glycéro-3-phosphatidyl glycérol. Ce dosage fluorimétrique est
5 utilisé en routine depuis sa mise au point par Radvanyi et al.

8.2) Matériel et méthodes

8.2.1) Matériel

Les principales enzymes utilisées dans ces tests sont:

- 10 - les phospholipases A₂ de pancréas de porc et de pancréas de bœuf (groupe I) achetées chez Sigma en conditionnement de 1 mg.
- la sous-unité basique de la PLA₂ de *Crotalus durissus terrificus* (PLA₂-II), la PLA₂ du venin de *Naja naja atra* (PLA₂-I), la PLA₂ recombinante humaine (PLA₂-II), la PLA₂ de plaquettes soniquées de lapin (PLA₂-II) et la PLA₂ du venin d'abeille (PLA₂-
15 III); et
- la PLA₂ de pancréas humain (PLA₂-I).

Comme substrat fluorescent, on a utilisé l'acide palmitoyl-2-(10-pyrényldécanoyl)-sn-glycéro-3-phosphatidyl glycérol tel que celui commercialisé par Interchim en conditionnement de 1 mg.

- 20 Les mesures de densité optique ont été réalisées au moyen de microcuvettes plastiques à usage unique telles que celles commercialisées par Polylabo alors que le dosage du substrat fluorescent a été réalisé au moyen de cuvettes en quartz telles que celles commercialisées par Hellma-France. Les tests de mesure en UV ont été réalisés au moyen d'un spectrophotomètre Unikon 810 Kontron et les tests
25 fluorimétriques ont été faits sur un spectrofluorimètre Kontron

8.2.2) Dosage fluorimétrique de l'activité PLA₂ (substrat vésiculaire)

- 30 Les PLA₂ hydrolysent la liaison ester en position sn-2 des phospholipides et libèrent un acide gras. Lorsqu'on utilise un substrat synthétique estérifié à cette même position par un acide gras fluorescent, par exemple, l'acide palmitoyl-2-(10-pyrényldécanoyl)-sn-glycéro-3-phosphatidyl glycérol, la fluorescence observée est de type excimère (émission faible à 490 nanomètres : **émission aux alentours de**

490 nm et très faible à 398 nm) lorsque le substrat est sous forme agrégée. Après hydrolyse enzymatique, la fluorescence émise par l'acide gras libéré (acide pyrényle décanoïque) en présence de SAB (Sérum Albumine Bovine, telle que celle commercialisée par Sigma) est exaltée (émission forte à 380 et à 398 nanomètres).

- 5 Le principe du dosage repose sur la mesure de cette différence de fluorescence qui est mise à profit pour étudier la cinétique d'apparition de l'acide gras libéré dans le temps, autrement dit, l'activité PLA₂. Cette technique est très sensible et utilise un substrat sous forme vésiculaire.

La mesure de l'activité enzymatique est réalisée avec des cuves en polystyrène de 1 cm de largeur dans lesquelles on échantillonne 980 µl de tampon
10 Tris, HCl 50 mM à pH 7,5 ; NaCl 0,5 M, EGTA, 1 mM; substrat 1µM, auxquels sont ajoutés successivement, sous agitation, 10 µl de SAB à 10%, 10 µl d'éthanol ou d'inhibiteur, 10 µl d'enzyme à une concentration donnée et enfin 10 µl de chlorure de calcium 1M (le calcium est nécessaire à l'activité PLA₂).

- 15 L'activité enzymatique se traduit par une courbe dont la pente à l'origine permet de calculer la vitesse initiale de la réaction. Si S₀ est la pente de la courbe en absence de calcium (témoin), S la pente de la courbe en présence de calcium, V le volume en µl de la solution de substrat et F_{max} le signal de fluorescence maximale obtenue une fois la réaction enzymatique à son terme, la relation :

20

$$A = 2 \cdot 10^{-4} \times \frac{(S - S_0) \times V}{F_{\max}}$$

permet de calculer l'activité enzymatique (A) en µmoles d'acide gras libéré par minute. L'activité résiduelle en présence d'inhibiteur est alors évaluée par le rapport des pentes obtenues en absence et en présence d'inhibiteur.

$$\% \text{ Activité résiduelle} = \frac{(S-S_0) \text{ en présence d'inhibiteur}}{(S-S_0) \text{ en absence d'inhibiteur}} \times 100$$

Les valeurs obtenues reportées en fonction de la concentration de l'inhibiteur utilisé permettent de déterminer sur une échelle semi-logarithmique la valeur de la CI_{50} , c'est-à-dire la concentration d'inhibiteur qui fait baisser l'activité enzymatique de moitié. Cette valeur qui peut varier suivant la nature de l'enzyme utilisé reflète l'efficacité de l'inhibiteur.

Plus cette valeur de la CI_{50} est faible, meilleure est l'activité inhibitrice du composé.

Ce test, bien qu'aisé, peut se prêter à quelques artefacts. Ainsi, est-il recommandé de vérifier l'absence d'une fluorescence spontanée de l'inhibiteur et la nature vésiculaire du substrat. Cette vérification a été faite en mesurant la fluorescence après une heure, après addition de concentrations différentes des composés. La constance du signal de fluorescence à ces différentes concentrations d'inhibiteurs élimine la possibilité d'artefact dans l'inhibition.

Par ailleurs, les bonnes conditions de mesure de l'activité enzymatique exigent une saturation de l'enzyme. Pour ce faire, toutes les mesures ont été réalisées dans les conditions suivantes (les concentrations données sont des concentrations finales) :

- concentration en substrat : $10^{-6}M$;
- concentration de la PLA_2 de pancréas de porc : $5 \mu g / ml$ ($3,57 \cdot 10^{-7}M$);
- concentration de la PLA_2 *Naja naja atra* : $25 ng / ml$ ($10^{-9}M$);
- concentration de la PLA_2 de plaquettes de lapin : $2 \cdot 10^5$ cellules / μl ;
- concentration de la PLA_2 recombinante humaine : $40 ng / ml$ ($2 \cdot 10^{-9}M$);
- concentration de la PLA_2 du venin de *Crotalus durissus terrificus* : $90 ng / ml$ ($6 \cdot 10^{-9}M$);
- concentration de la PLA_2 du venin d'abeille : $1 \mu g / ml$ ($7,1 \cdot 10^{-8}M$).

8.2.3) Réversibilité par Fluorimétrie

Même si cette exigence n'est pas exhaustive, il est souhaitable de disposer de composés qui inhibent l'activité enzymatique de façon réversible, la finalité étant l'utilisation des inhibiteurs en thérapeutique. La réversibilité des inhibiteurs sur des PLA₂ de groupes I et II a été étudiée en utilisant la méthode de dilution de l'aliquote enzyme-inhibiteur préincubé.

Pour ce faire, l'enzyme est incubé pendant 5 minutes avec l'inhibiteur à la concentration qui induit 70% d'inhibition (cette concentration étant variable avec les inhibiteurs). Des parties aliquotes sont ensuite prélevées et l'activité enzymatique est mesurée, soit dans des cuves contenant l'inhibiteur à différentes concentrations, soit dans une cuve qui en est dépourvue.

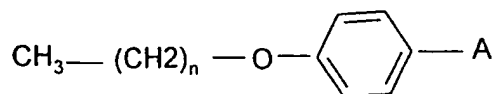
Deux cas sont alors possibles:

- si l'inhibiteur se fixe de manière réversible sur le site actif de l'enzyme alors la dilution faite dans la deuxième cuve doit restaurer intégralement l'activité enzymatique initiale;
- si l'inhibiteur se fixe de manière covalente, la dilution pratiquée dans la deuxième cuve ne doit pas faire varier son potentiel inhibiteur. En clair, l'activité mesurée dans cette cuve doit être identique à celle du dosage pratiqué en routine et devrait correspondre à 70% d'inhibition.

8.3. Résultats

8.3.1. Activité inhibitrice

Les résultats sont regroupés dans le Tableau 1 ci-après qui indique les significations respectives de n et A dans la formule (III) de la molécule testée suivante :



(III)

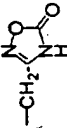
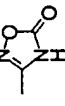
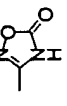
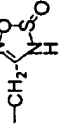
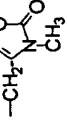
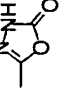
		Cl ₅₀ (µM)					
		Groupe I		Groupe II		Groupe III	
Composé	n	A	Venin de <i>Naja naja</i>	Pancréas de porc	Plaquettes de lapin*	recombinante humaine	Venin d'abeille
1 (exemple 1)	13		>100	>100	2	3	>100
2 (exemple 2)	13		>100	>100	12	11	>100
3	9		>100	>100	9	13	>100
4 (exemple 6)	13		>100	>100	25	35	>100
C1	13		>100	>100	>100	>100	>100
C2	13		>100	>100	>100	>100	>100

Tableau 1 : Activité sur les PLA2 des trois groupes (test fluorimétrique)

* (enzyme non purifié)

Une vue globale de ces résultats permet de constater une sélectivité très nette pour les phospholipases A₂ sécrétées de groupe II : les composés actifs et sélectifs sont totalement inactifs pour les enzymes de groupe I et III.

Il est à noter que non seulement cette sélectivité existe mais que le niveau
5 d'activité est très important avec une CI₅₀ du composé de l'exemple 1 selon l'invention de 2 µM sur la PLA₂ de lysat de plaquettes de lapin.

On peut constater en outre que le remplacement de l'hydrogène mobile du Composé de l'exemple 1 selon l'invention par un méthyle dans le composé C1 de comparaison abolit totalement l'activité de ce dernier. Cette inactivité du composé
10 C1 de comparaison illustre clairement l'importance de la fonction NH dans la structure des composés selon l'invention.

Par ailleurs, le remplacement du cycle 1,2,4-oxadiazol-5-one du composé de l'exemple 2 selon l'invention par la 1,3,4-oxadiazol-2-one dans le composé de comparaison C2, ce qui revient à la simple interversion des éléments O et NH, se
15 traduit également par la perte totale de l'activité inhibitrice.

La spécificité du composé de l'exemple 1 pour les enzymes de groupe II a été vérifiée pour les enzymes de groupe II humains et d'autres mammifères. C'est ainsi que ce composé de l'exemple 1 s'est révélé inhibiteur de la PLA₂ recombinante humaine avec une CI₅₀ de 3 µM et de la PLA₂ de plaquettes de lapin
20 avec une CI₅₀ de 2 µM. En revanche, il est inactif sur les PLA₂ sécrétées de groupe I, qu'elles soient de pancréas de porc, de bœuf ou humain ou de venin de *Naja naja atra*.

Cette spécificité a été également observée avec un test mettant en oeuvre la spectrophotométrie UV (le dosage spectrophotométrique UV est une technique
25 décrite par Reynolds et al dans l'article Reynolds, L.J.; Hughes, L.L. & Dennis, E.A. Analysis of Human Synovial Fluid Phospholipase A₂ on Short Chain Phosphatidylcholine-Mixed Micelles: Development of a Spectrophotometric Assay Suitable for Microtiterplate Reader. *Anal. Biochem.* 1992, 204, 190-197. Ce test a été adapté à l'utilisation d'une sonde thiophospholipidique nouvelle et originale
30 synthétisée au laboratoire et la mise au point de ce dernier test a nécessité de nombreux tâtonnements). D'après ce test spectrophotométrique. Il ressort des résultats que le composé de l'exemple 1 selon l'invention inhibe aussi la PLA₂ de

venin de *Crotalus durissus terrificus* (PLA₂-II) avec une CI₅₀ de 0,1 µM et la PLA₂ recombinante humaine avec une CI₅₀ de 0,4 µM. Aucune activité n'a été notée cependant sur les PLA₂ de *Naja naja*, de pancréas humain, de pancréas de porc et de pancréas de bœuf qui appartiennent au groupe I.

5

8.3.2) Réversibilité de l'inhibition

La réversibilité du composé de l'exemple 1 sur la PLA₂ recombinante humaine (groupe II) a été étudiée en utilisant la méthode de dilution de l'aliquote enzyme-inhibiteur préincubé (voir paragraphe 8.2.3) ci-dessus).

10

Les résultats obtenus avec le composé de l'exemple 1 expriment une restauration totale de l'activité PLA₂ montrant ainsi la réversibilité de l'inhibition. Cette restauration totale de l'activité enzymatique a pu également être vérifiée lors du test par dosage spectrophotométrique UV mentionné ci-dessus.

15

8.3.3) Autres résultats - Toxicité

Des études *in vivo* ont permis de montrer que le composé de l'exemple 1 selon l'invention est aussi actif que l'indométacine (anti-inflammatoire de référence) sur l'œdème à la carragénine sur la patte de rat.

20 D'autre part, des tests de cytotoxicité effectués sur des cellules rénales de porc (lignée LLC-PK₁) ont montré que l'inhibiteur de l'exemple 1 selon l'invention a un très faible potentiel néphrotoxique. Ce composé de l'exemple 1 se révèle aussi particulièrement intéressant au regard de ses effets très discrets sur la production de radicaux NO^{*} par les macrophages péritonéaux de souris (lignée RAW 264.7).

25 Enfin des études réalisées sur des lysats cellulaires de macrophages alvéolaires de cobaye montrent que le composé de l'exemple 1 selon l'invention utilisé à 10 µM, inhibe entièrement l'activité des sPLA₂. Ces enzymes libèrent en effet après hydrolyse des phospholipides du surfactant pulmonaire, des lysophospholipides responsables de pathologies graves au niveau du système respiratoire. Ces résultats suggèrent donc tout particulièrement une utilisation en
30 thérapeutique pulmonaire.

Exemple 9 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4-(5-indol-1'-ylpentyloxy)benzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle X = O, Y = C=O, R = 4-(5-indol-1'-ylpentyloxy)benzyl)

5

9.1 – Préparation du 1-(5-bromopentyl)indole

Dans un erlenmeyer de 500 mL, 35 mL de 1,5-dibromopentane, 10 g d'indole et 4,8 g de potasse sont mélangés dans 75 mL de DMF et agités à température ambiante pendant 3 jours. Le mélange est dilué à l'eau et extrait avec de l'éther. Les phases étherées sont lavées à l'eau, l'eau salée et séchées sur MgSO₄. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 53 g d'une huile jaune. Une chromatographie sur colonne de gel de silice (éther de pétrole, puis éther/éther de pétrole, 5:95, v/v) permet de récupérer 16 g de produit pur sous forme d'une huile jaune. Rendement : 70 %. R_f = 0,45 (éther/éther de pétrole, 15:85, v/v).

15

9.2 – Préparation du 1-(5-(4-cyanométhylphényloxy)pentyl)indole

En suivant le même protocole que celui de l'étape 1.1 de l'exemple 1, mais à partir de 1,9 g de 4-hydroxyphénylacétonitrile et 4,5 g du 1-(5-bromopentyl)indole, on obtient après purification sur colonne de gel de silice (éther/éther de pétrole, 1:9, v/v), 3,3 g de produit sous forme d'une huile incolore. Rendement : 75 %. R_f = 0,30 (éther/éther de pétrole, 1:1, v/v).

20

9.3 - Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4-(5-indol-1'-ylpentyloxy)benzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

25

Elle suit les étapes 1.2 et 1.3 décrites dans l'exemple 1, mais à partir de 2,5 g de 1-(5-(4-cyanométhylphényloxy)pentyl)indole, l'oxime intermédiaire est obtenu avec un rendement quantitatif puis le produit terminal, sous forme d'une huile jaune, avec un rendement de 34 % après purification sur colonne de gel de silice (dichlorométhane, puis acétate d'éthyle/dichlorométhane, 2:98, v/v).

30

IR : 3193 (N-H), 1777 (C=O), 1611 (C=C benzénique), 1512 (C=N).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm : 7,56 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,10 (m, 6H), 6,76 (d, 2H), 6,41 (d, 1H) pour les H aromatiques, 4,07 (t, 2H, CH_2N), 3,82 (t, 2H, CH_2O), 3,70 (s, 2H, PhCH_2), 1,73 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-C-O}$ et $\text{CH}_2\text{-C-N}$), 1,41 (m, 2H, CH_2 central).

5

Exemple 10 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(2-méthoxy-4-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle $\text{X} = \text{O}$, $\text{Y} = \text{C=O}$, $\text{R} = 2\text{-méthoxy-4-tétradécyloxybenzyl}$)

10

10.1 – Préparation du (4-hydroxy-2-méthoxyphényl)acétonitrile

Dans un ballon de 100 mL surmonté d'un réfrigérant, 10 g d'alcool 4-hydroxy-2-méthoxybenzylique et 3,5 g de cyanure de sodium sont chauffés dans 50 mL de DMF à $90 \pm 10^\circ\text{C}$ sous agitation magnétique pendant 24 h. Après l'ajout de

15

5 mL de soude à 20 % dans le ballon, le solvant est chassé sous vide à la pompe à palette. Le résidu repris dans l'eau est acidifié avec 30 mL d'acide acétique sous la protection d'un piège à NaOH et extrait avec de l'éther. Les phases étherées sont lavées à l'eau, l'eau salée et séchées sur MgSO_4 . Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 9,36 g d'un produit huileux qui est chromatographié sur colonne de gel de silice (éther de pétrole, puis éther/éther de pétrole, 3:7, v/v) conduisant à l'obtention de 5,75 g du produit pur sous forme d'un solide incolore. Rendement : 55 %. $R_f = 0,55$ ($\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:9, v/v). Point de fusion : 58°C .

20

25 10.2 – Préparation du (2-méthoxy-4-tétradécyloxyphényl)acétonitrile

Selon le même protocole que pour l'étape 1.1 de l'exemple 1 et à partir de 2,5 g de (4-hydroxy-2-méthoxyphényl)acétonitrile et 4,25 g de 1-bromotétradécane, on obtient après purification sur colonne de gel de silice (éther/éther de pétrole, 5:95, v/v), 2,3 g du produit sous forme d'un solide blanc. Rendement : 42 %. $R_f = 0,20$ (éther/éther de pétrole, 3:7, v/v). Point de fusion : 58°C .

30

10.3 - Préparation de la 4,5-dihydro-3-(2-méthoxy-4-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

Elle suit les étapes 1.2 et 1.3 décrites dans l'exemple 1, mais à partir de 2,2 g du (2-méthoxy-4-tétradécyloxyphényl)acétonitrile, l'oxime intermédiaire est
 5 obtenu avec un rendement de 71 % puis le produit terminal, sous forme des cristaux laineux et ocres, avec un rendement de 44 % après purification sur colonne de gel de silice (AcOEt/CH₂Cl₂, 2:98, v/v) et puis une recristallisation (AcOEt/hexane). Point de fusion : 104,2°C.

IR (KBr) : 3217 (N-H), 1762 (C=O), 1589 (C=C aromatique), 1520 (C=N).

10 RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 6,70 (s, 2H, H aromatiques), 6,66 (s, 1H, H aromatique), 3,88 (t, 2H, CH₂O), 3,78 (s, 3H, O-CH₃), 3,70 (s, 2H, PhCH₂), 1,74 (m, 2H, CH₂-C-O), 1,19 (m, 22 H, (CH₂)₁₁), 0,81 (t, 3H, C-CH₃).

15 Exemple 11 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4-(14-hydroxytétradécyloxy)benzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle X = O, Y = C=O, R = 4-(14-hydroxytétradécyloxy)benzyl)

11.1 – Préparation du 14-bromotétradécan-1-ol

20 Elle est effectuée avec un système d'extraction continue. Dans le ballon A sont introduits 10 g de 1,14-dihydroxytétradécane, 50 mL d'heptane et 240 mL d'acide bromhydrique à 42 % et dans le ballon B, 50 mL d'heptane. Le ballon A est ensuite chauffé à 90°C et le ballon B à l'ébullition de l'heptane pendant 18 h. La phase organique est diluée avec 150 mL d'éther pour dissoudre le
 25 précipité dans l'heptane refroidi à la température ambiante. Cette solution est ensuite refroidie à -20°C pour donner 3,4 g (34 %) du diol de départ sous forme cristalline. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu jaune (7,86 g) chromatographié sur gel de silice (CH₂Cl₂/éther de pétrole, 1:1, v/v), puis recristallisé (heptane) conduit à l'obtention de 6,64 g de cristaux blancs.
 30 Rendement : 52 %. R_f = 0,23 (MeOH/CH₂Cl₂, 3:97, v/v). Point de fusion : 42,0-43,4°C.

11.2 – Préparation du 2-(14-bromotétradécyloxy)pyrane

- Le 14-bromotétradécan-1-ol (6 g) est dissout dans 80 mL d'éther anhydre dans un erlenmeyer de 250 mL refroidi à 0°C et surmonté d'un réfrigérant muni d'une garde à CaCl₂. A cette solution sont ajoutés successivement 2 gouttes d'acide chlorhydrique concentré et 2,2 mL de 3,4-dihydro-2H-pyrane goutte à goutte. La solution est agitée à 0°C pendant 2 h, à la température ambiante pendant une nuit, puis chauffée au reflux pendant 39 h. Le mélange réactionnel est dilué avec 100 mL d'éther et 150 mL d'acétate d'éthyle, puis lavé avec une solution de NaHCO₃ (10 %), à l'eau et à l'eau saturée de NaCl.
- Après séchage sur MgSO₄ et évaporation des solvants, 8,2 g d'une huile jaunâtre sont obtenus et chromatographiés sur colonne de gel de silice, aboutissant à l'obtention de 7,5 g d'un liquide incolore. Rendement : 97 %. R_f = 0,50 (éther/éther de pétrole, 3:7, v/v).

- 11.3 - Préparation du (4-(14-pyran-2'-yloxytétradécyloxy)phényl)acétonitrile
- Selon le même protocole que pour l'étape 1.1 de l'exemple 1 et à partir de 6,0 g de 2-(14-bromotétradécyloxy)pyrane et 2,22 g de 4-hydroxyphénylacétonitrile, on obtient après purification sur colonne de gel de silice (éther/éther de pétrole, 1:19, puis 1:9, v/v), 4,15 g d'un solide blanc. Rendement : 61 %. R_f = 0,25 (éther/éther de pétrole, 3:7, v/v). Point de fusion : 46,0-47,0°C.

- 11.4 - Préparation du (4-(14-pyran-2'-yloxytétradécyloxy)phényl)acétamidoxime
- Cet acétamidoxime est obtenu selon le protocole décrit pour l'étape 1.2 de l'exemple 1 en partant de 2,8 g du (4-(14-pyran-2'-yloxytétradécyloxy)phényl)acétonitrile avec un rendement de 57 % après purification sur colonne de gel de silice (MeOH/CH₂Cl₂, 2:98, v/v). R_f = 0,16 (MeOH/CH₂Cl₂, 5:95, v/v). Point de fusion : 89,0-90,2°C.

11.5 - Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4-(14-pyran-2'-yloxytétradécyloxy)phényl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

Le même protocole que pour l'étape 1.3 de l'exemple 1, mais en partant de 1,4 g de (4-(14-pyran-2'-yloxytétradécyloxy)phényl)acétamidoxime, est utilisé pour synthétiser ce composé. On obtient 1,80 g de produit brut qui est utilisé pour l'étape suivante sans purification.

11.6 - Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4-(14-hydroxytétradécyloxy)phényl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

Le produit brut obtenu à l'étape 11.5 est chauffé à 55°C dans 30 mL d'éthanol en présence de 76 mg d'APTS pendant une nuit. Après évaporation du solvant, une chromatographie sur colonne de gel de silice (MeOH/CH₂Cl₂, 1:99, v/v), puis une recristallisation (CHCl₃) permettent d'obtenir 0,82 g de cristaux blancs. Rendement : 66 %. Point de fusion : 129,0-129,5°C.

IR (KBr) : 3362 (O-H, N-H), 1839 (C=O), 1600 (C=C arom), 1517 (C=N).
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃+CD₃OD, HMDS) δ ppm : 7,12 (dt, 2H, H aromatiques), 6,82 (dt, 2H, H aromatiques), 3,89 (t, 2H, CH₂OPh), 3,72 (s, 2H, CH₂Ph), 3,49 (t, 2H, CH₂OH), 1,71 (m, 2H, CH₂-C-OPh), 1,47 (m, 2H, CH₂-C-OH), 1,21 (m, 20H, (CH₂)₁₀).

Exemple 12 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4-dodécyloxynaphthyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle X = O, Y = C=O, R = 4-dodécyloxynaphthyl)

12.1 – Préparation du 1-dodécyloxynaphtalène

La dodécylation du 1-naphthol est réalisée en suivant le même protocole que celui de l'étape 1.1 de l'exemple 1, mais à partir de 8 g de 1-naphthol et 14,8 mL de 1-bromododécane. On obtient après recristallisation à -20°C

(MeOH/CH₂Cl₂, 1:1, v/v) 12,10 g d'un liquide rose. Rendement : 69 %. R_f = 0,60 (éther/éther de pétrole, 5:95, v/v).

12.2 – Préparation du (4-dodécyloxynaphthyl)acétonitrile

Dans un erlenmeyer de 100 mL refroidi à 0°C sont introduits le paraformaldéhyde (0,35 g), le 1-dodécyloxynaphtalène (3,00 g) et l'acide bromhydrique à 30 % dans l'acide acétique glacial (45 mL). Au bout de 2,5 h d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est versé sur un mélange éther/glace et l'ensemble agité pendant 1 h. Après décantation, lavages basiques (2 x 20 mL de soude à 20 %), puis à l'eau jusqu'à neutralité et séchage sur MgSO₄, on obtient 3 g de 1-bromométhyl-4-dodécyloxynaphtalène qui sont utilisés dans l'étape suivante sans purification.

Le dérivé bromé (3 g) obtenu est agité avec le cyanure de sodium (0,44 g) dans 50 mL de DMF pendant 18 h. Le solvant est chassé sous vide et le résidu repris dans du dichlorométhane. Après lavage à l'eau et séchage sur MgSO₄, on obtient 3,2 g de produit brut qui sont purifiés sur colonne de gel de silice pour donner 0,40 g de produit contenant peu d'impureté. Rendement : 12 %. Rf : 0,45 (éther/éther de pétrole, 1:4, v/v).

12.3 - Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4-dodécyloxynaphthyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

Elle suit les étapes 1.2 et 1.3 décrites dans l'exemple 1, mais à partir de 0,4 g du (4-dodécyloxynaphthyl)acétonitrile, l'oxime intermédiaire est obtenu avec un rendement de 30 % puis le produit terminal, sous forme de cristaux blancs, avec un rendement de 18 % après purification sur colonne de gel de silice (AcOEt/CH₂Cl₂, 2:98, v/v), puis une recristallisation (CH₂Cl₂/éther de pétrole, 1:6, v/v). Point de fusion : 111,8°C

IR (KBr) : 3150 (N-H), 1769 (C=O), 1589 (C=C aromatique), 1512 (C=N).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 9,31 (s large, 1H, NH), 8,27 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 6,86 (d, 1H) pour les H aromatiques, 4,12 (s, 2H, NaphCH₂), 4,04 (t, 2H, CH₂O), 1,85 (m, 2H, CH₂-C-O), 1,20 (m, 18H, (CH₂)₉), 0,81 (t, 3H, , CH₃).

Exemple 13 : Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4-diheptylaminobenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

(composé de formule (I) dans laquelle $X = O$, $Y = C=O$, $R = 4$ -diheptylaminobenzyl)

5

13.1 – Préparation du (4-diheptylaminophényl)acétonitrile chlorhydraté

A une solution de 4-cyanométhylaniline (2,0 g) dans 70 mL d'acétonitrile sont ajoutés K_2CO_3 (6,3 g) et du 1-bromoheptane (4,8 mL). Le mélange réactionnel est chauffé au reflux sous agitation magnétique pendant 3 semaines. Le

10

solvant est chassé sous vide et le résidu repris dans 200 mL d'éther est lavé à l'eau, et à l'eau saturée de NaCl. Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation du solvant, on obtient, après purification sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2 /éther de pétrole, 1:4, v/v) et chlorhydratation, 1,0 g d'un sel blanc. Rendement : 18 %.

15

95,2°C.

13.2 –Préparation de la 4,5-dihydro-3-(4-diheptylaminobenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one

Elle suit les étapes 1.2 et 1.3 décrites dans l'exemple 1, mais à partir de 1,0 g de 4-diheptylaminophénylacétonitrile chlorhydraté, l'oxime intermédiaire est obtenu avec un rendement quantitatif, puis le produit terminal, sous forme de cristaux blancs; avec un rendement de 47 % après purification sur colonne de gel de silice ($AcOEt/CH_2Cl_2$, 2:98, v/v). Point de fusion du produit chlorhydraté recristallisé ($MeOH$ /éther, 1:10, v/v) : 120,8°C

25

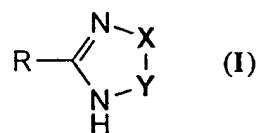
IR (KBr) : 3436 (N-H), 2467 (C=C aromatique), 1771 (C=O), 1509 (C=N).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, HMDS) δ ppm : 12,7 (s large, 1H, NH), 11,9 (s large, 1H, NH), 7,71 (s large, 2H, H aromatiques), 7,62 (s large, 2H, H aromatiques), 3,98 (s, 2H, $PhCH_2$), 3,43 (s large, 2H, CH_2N), 3,20 (s large, 2H, CH_2N), 1,73 (s large, 4H, $(CH_2-C)_2N$), 1,08 (s large, 16H, $(CH_2)_8$), 0,75 (t, 6H, $2CH_3$).

30

Revendications

1. Utilisation d'au moins un composé répondant à la formule générale



5

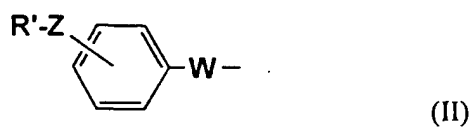
dans laquelle :

X est choisi dans le groupe constitué par O, S, NH, NR₀ et CR₁R₂, R₀ représentant
 10 soit un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, soit un
 groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, R₁ et R₂
 formant ensemble, avec l'atome de carbone de l'hétérocycle, C=CR₁'R₂' avec R₁' et
 R₂', identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle
 linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle ou hétérocycle
 15 aromatique substitué ou non substitué, ou R₁ et R₂, identiques ou différents,
 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de
 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6
 atomes de carbone;

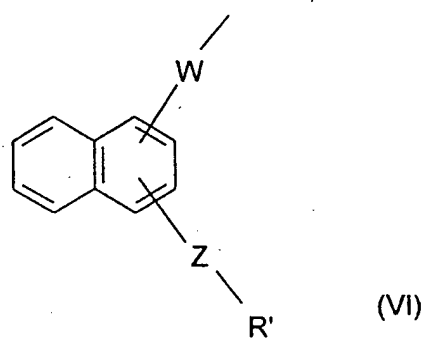
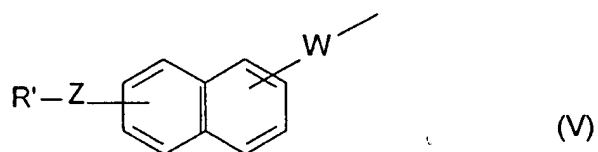
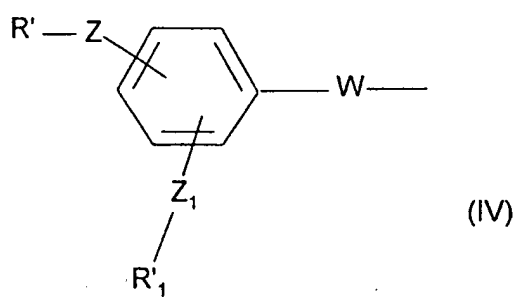
20 Y est choisi dans le groupe constitué par C=O, C=S, S=O et CR₃R₄, R₃ et R₄
 formant ensemble, avec l'atome de carbone de l'hétérocycle, C=CR₃'R₄' avec R₃' et
 R₄', identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle
 linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle ou hétérocycle
 aromatique substitué ou non substitué, ou R₃ et R₄, identiques ou différents,
 25 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de
 1 à 6 atomes de carbone;

R est choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyle linéaires ou ramifiés
 ayant de 1 à 19 atomes de carbone, les groupes hydrocarbonés mono- ou

polyinsaturés, linéaires ou ramifiés, ayant de trois à 19 atomes de carbone, et les groupes ayant pour formules (II) , (IV) à (XIV) :

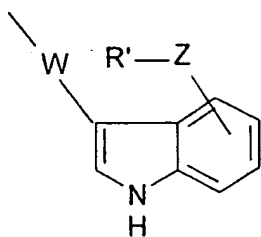


5

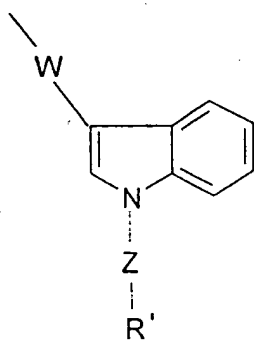


10

40

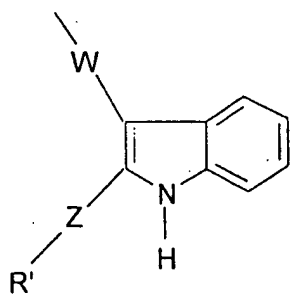


(VII)



(VIII)

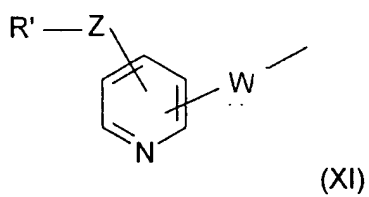
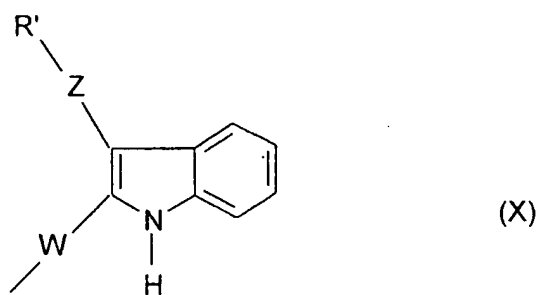
5



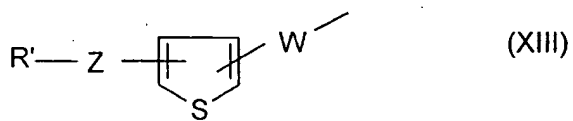
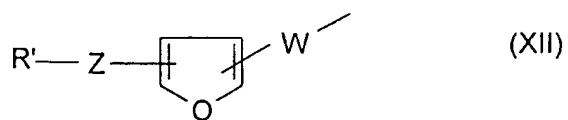
(IX)

10

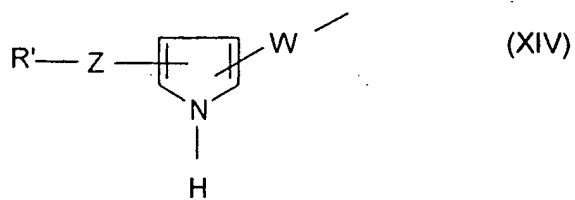
41



5



10



dans lesquelles formules (II) et (IV) à (XIV)

R' est choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyle linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 18 atomes de carbone, les groupes polyéther de même longueur, les
5 groupes polyaryle et les groupes aryl-alkyl, aryl-B-alkyl, alkyl-B-alkyl, alkyl-B-aryl et aryl-B-aryl pour lesquels "aryl" représente un groupe aryle ayant de 5 à 10 chaînons, "alkyl" représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 10 atomes de carbone et "B" est choisi dans le groupe constitué par O, S, NH, NR₉, O-CO, CO-O, NH-CO-O et O-CO-NH avec R₉ représentant un groupe alkyle linéaire ou
10 ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R'₁ dans la formule (IV) représente l'une des significations possibles de R' avec R' et R'₁ étant identiques ou différents,

15 Z est choisi dans le groupe constitué par O, S, Se, (CH₂)_n avec n étant un nombre entier compris entre 1 et 6, et NR₈ où R₈ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 10 atomes de carbone;

Z₁ dans la formule (IV) représente l'une des significations possibles de Z avec Z et
20 Z₁ étant identiques ou différents,

W représente NR₇, avec R₇ représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou W représente (CR₅R₆)_m avec m étant un nombre entier ayant une valeur comprise dans la
25 gamme allant de 0 à 6 et avec, lorsque m est différent de 0, R₅ et R₆, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

y compris les formes tautomères de ce composé,
30 pour la préparation d'une composition destinée à inhiber l'activité des PLA₂.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que X est O ou S, avec Y est C=O ou S=O lorsque X est O et Y est C=O lorsque X est S.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé
5 de formule (I) est tel que X est CR₁R₂ avec R₁ et R₂, identiques ou différents, représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé
10 de formule (I) est tel que X est NH ou NR₀, R₀ représentant soit un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone soit un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que Y est CR₃R₄ avec R₃ et R₄, identiques ou différents, représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

15 6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que R est un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où W représente NR₇, avec R₇ représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou W représente (CR₅R₆)_m avec m étant un nombre
20 entier ayant une valeur comprise dans la gamme allant de 1 à 6, R₅ et R₆, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que R est un groupe de
25 l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où W est (CR₅R₆)_m avec m étant un nombre entier ayant une valeur comprise dans la gamme allant de 1 à 3 et R₅ et R₆, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en
30 ce que ledit composé de formule (I) est tel que R est un groupe de l'une des

formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où W est NR₇ avec R₇ représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que R est un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où R' comporte en outre au moins un groupe fonctionnel latéral et/ou en position terminale choisi dans le groupe constitué par les groupes fonctionnels alcool, thiol, acide carboxylique, amine, amide et les sels de ceux-ci.

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que R est un groupe de formule choisie parmi les formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus, Z représentant NR₈ où R₈ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que X ne peut représenter CR₁R₂ lorsque Y représente CR₃R₄.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est tel que lorsque R est un groupe de formule choisie parmi les formules (II) à (XIV) ci-dessus, où W est (CR₅R₆)_m avec m ayant la valeur zéro, alors R' est différent d'un groupe méthyle ou éthyle.

13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 6 et 7, caractérisée en ce que ledit composé de formule (I) est choisi dans le groupe constitué par :

- a) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
- b) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphényl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
- c) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphénéthyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
- d) la 4,5-dihydro-3-(α -méthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
- e) la 4,5-dihydro-3-(α,α -diméthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;

f) la 2,3-dihydro-2-oxo-4-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,3,5[3H]-oxathiadiazole;

g) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-thiadiazol-5-one;

h) la 4,5-dihydro-3-(4-(5-indol-1'-ylpentyloxy)benzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ;

i) la 4,5-dihydro-3-(2-méthoxy-4-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ;

j) la 4,5-dihydro-3-(4-(14-hydroxytétradécyloxy)benzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ;

k) la 4,5-dihydro-3-(4-dodécyloxynaphthyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ; et

l) la 4,5-dihydro-3-(4-diheptylaminobenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one.

14. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, pour la préparation d'une composition destinée à inhiber l'activité des PLA₂ de groupe II.

15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, pour la préparation d'une composition destinée à inhiber spécifiquement l'activité des PLA₂ sécrétées non pancréatiques.

16. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, pour la préparation d'une composition destinée au traitement de l'inflammation.

17. Utilisation selon la revendication 16, pour la préparation d'une composition destinée au traitement de l'inflammation chronique.

18. Utilisation selon la revendication 16, pour la préparation d'une composition destinée au traitement de l'inflammation aiguë.

19. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce que la composition est un médicament.

20. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce que la composition est un médicament destiné au traitement d'au moins une pathologie choisie dans le groupe constitué par la polyarthrite rhumatoïde, le choc septique, le collapsus respiratoire, l'hypotension, le syndrome de détresse respiratoire, l'asthme, la rhinite allergique, la lésion aiguë du poumon, l'asbestose, l'ischémie, la morbidité cardiovasculaire, la maladie de Crohn, les colites ulcéraives, les

inflammations intestinales, la cirrhose, la pancréatite aigue, le psoriasis et les lésions cellulaires et tissulaires de l'ischémie cérébrale et de la schizophrénie.

21. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce que la composition est un médicament destiné au
5 traitement des troubles rhumatismaux.

22. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce que la composition est une composition cosmétique.

23. Procédé de préparation d'un composé tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce qu'il comprend les
10 étapes consistant :

a) soit à faire réagir du chlorhydrate d'hydroxylamine sur un dérivé de formule $R-CN$ où R est défini comme précédemment pour former l'oxime intermédiaire correspondant, puis à soumettre cet oxime à une cyclisation par réaction avec un chlorocarbonate (ou chloroformiate) suivie d'un chauffage à
15 une température suffisante pour obtenir une cyclisation pratiquement complète;

b) soit à faire réagir un halogénure de cyanogène sur un dérivé de formule $R-NH_2$ où R est défini comme précédemment, pour former le cyanamide substitué correspondant $R-NH-CN$ puis à soumettre ce cyanamide
20 substitué à l'étape a) ci-dessus;

c) soit à faire réagir un tri(alkyl en C_1-C_4)aluminium et de l'éthylène diamine sur un dérivé de formule $R-CO_2Et$ où R est défini comme précédemment.

24. Composition pharmaceutique ou cosmétique, caractérisée en ce
25 qu'elle comprend au moins un composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 13 et en ce qu'elle comprend en outre au moins un excipient choisi dans le groupe constitué par les excipients pharmaceutiquement acceptables et les excipients cosmétiquement acceptables, étant entendu que X ne peut représenter CR_1R_2 lorsque Y
30 représente CR_3R_4 .

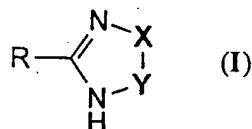
25. Composition selon la revendication 24, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable approprié pour une administration de la composition par voie topique.

26. Composition selon la revendication 24, caractérisée en ce qu'elle
5 comprend au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable approprié pour une administration de la composition par voie orale.

27. Composition selon la revendication 24, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable approprié pour une administration de la composition par voie parentérale.

10 28. Composé de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 13, pour son utilisation en tant que principe thérapeutiquement actif dans un médicament, étant entendu que X ne peut représenter CR_1R_2 lorsque Y représente CR_3R_4 .

15 29. Composés caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale

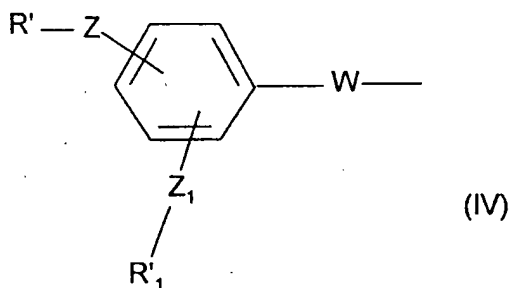
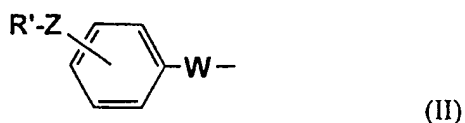


dans laquelle :

20 X est choisi dans le groupe constitué par O, S, NH, NR_0 et CR_1R_2 , R_0 représentant soit un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, soit un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, R_1 et R_2 formant ensemble, avec l'atome de carbone de l'hétérocycle, $C=CR_1R_2$ avec R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle
25 linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle ou hétérocycle aromatique substitué ou non substitué, ou R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone;

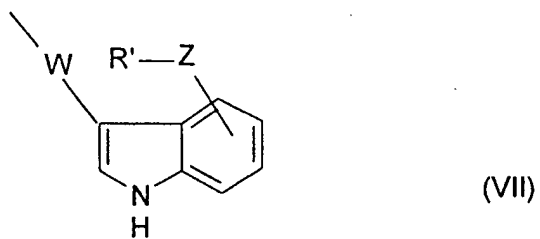
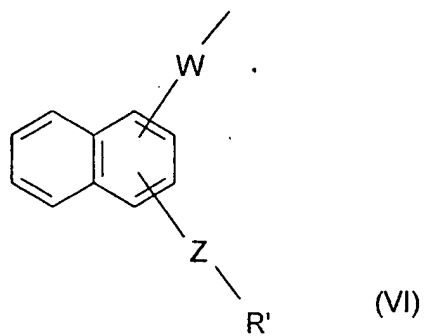
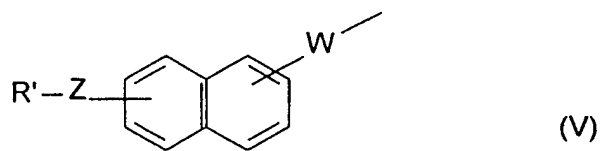
- Y est choisi dans le groupe constitué par C=O, C=S, S=O et CR₃R₄, R₃ et R₄ formant ensemble, avec l'atome de carbone de l'hétérocycle, C=CR₃'R₄' avec R₃' et R₄', identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle
- 5 linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un cycle ou hétérocycle aromatique substitué ou non substitué, ou R₃ et R₄, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone;
- 10 R est choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 19 atomes de carbone, les groupes hydrocarbonés mono- ou polyinsaturés, linéaires ou ramifiés, ayant de trois à 19 atomes de carbone, et les groupes ayant pour formules (II) et (IV) :

15

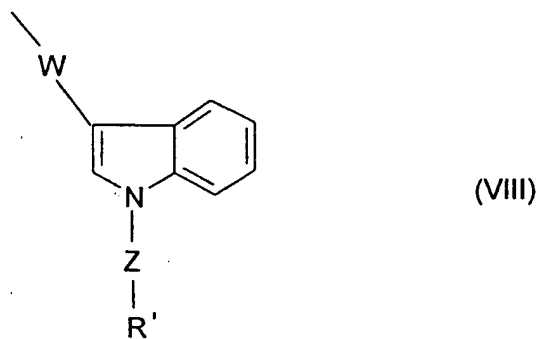


20

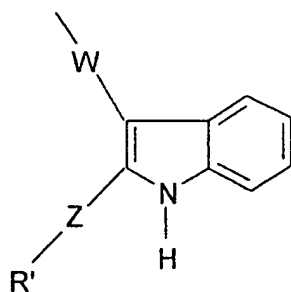
49



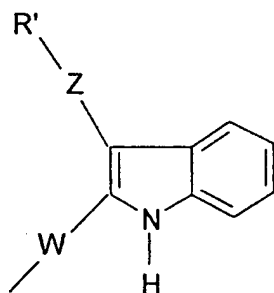
5



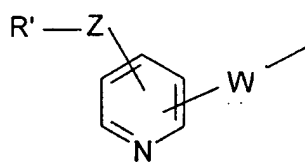
50



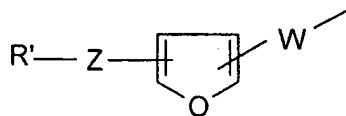
(IX)



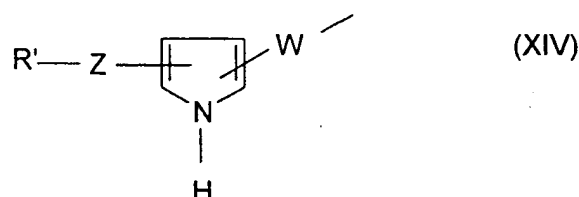
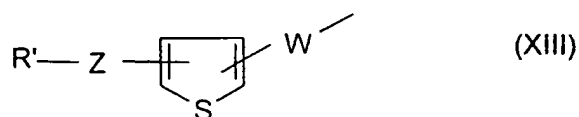
(X)



(XI)



(XII)



5

dans lesquelles formules (II) et (IV) à (XIV) :

R' est choisi dans le groupe constitué par les groupes alkyle linéaires ou ramifiés, ayant de 1 à 18 atomes de carbone, les groupes polyéther de même longueur, les
 10 groupes polyaryle et les groupes aryl-alkyl, aryl-B-alkyl, alkyl-B-alkyl, alkyl-B-aryl et aryl-B-aryl pour lesquels "aryl" représente un groupe aryle ayant de 5 à 10 chaînons, "alkyl" représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 10 atomes de carbone et "B" est choisi dans le groupe constitué par O, S, NH, NR₉, O-CO, CO-O, NH-CO-O et O-CO-NH avec R₉ représentant un groupe alkyle linéaire ou
 15 ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ;

R'₁ dans la formule (IV) représente l'une des significations possibles de R' avec R' et R'₁ étant identiques ou différents,

20 Z est choisi dans le groupe constitué par O, S, Se, (CH₂)_n avec n étant un nombre entier compris entre 1 et 6, et NR₈ où R₈ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 10 atomes de carbone;

Z₁ dans la formule (IV) représente l'une des significations possibles de Z avec Z et
 25 Z₁ étant identiques ou différents,

W représente NR_7 , avec R_7 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou W représente $(CR_5R_6)_m$ avec m étant un nombre entier ayant une valeur comprise dans la
5 gamme allant de 0 à 6 et avec, lorsque m est différent de 0, R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

- y compris les formes tautomères de ces composés,
10 étant entendu que :
- lorsque X est O, S, NH ou NCH_3 , et Y est C=O alors R est différent du groupe éthyle;
 - lorsque R est un groupe de formule choisie parmi les formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus, où W est $(CR_5R_6)_m$ avec m ayant la valeur zéro, alors R' est différent
15 d'un groupe méthyle ou éthyle;
 - X ne peut représenter CR_1R_2 lorsque Y représente CR_3R_4 ;
 - lorsque X est O et Y est S=O alors R est différent d'un groupe alkyle en C_3 - C_5 linéaire;
 - lorsque X est O et Y est C=O, alors R est différent du groupe méthyle ou du
20 groupe butyle linéaire;
 - lorsque X est S et Y est C=O alors R est différent du groupe méthyle;
 - lorsque X est NH et Y est C=O alors R est différent du groupe 2- $C_2H_5OC_6H_4NH$.

30. Composés selon la revendication 29, caractérisés en ce que X est O ou S,
25 avec Y est C=O ou S=O lorsque X est O et Y est C=O lorsque X est S.

31. Composés selon la revendication 29, caractérisés en ce que X est CR_1R_2 avec R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

30 32. Composés selon la revendication 29, caractérisés en ce que X est NH ou NR_0 , R_0 représentant soit un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes

de carbone soit un groupe alkényle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

33. Composés selon la revendication 29, caractérisés en ce que Y est CR_3R_4 avec R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

34. Composés selon l'une quelconque des revendications 29 à 33, caractérisés en ce que R est un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où W représente NR_7 , avec R_7 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou W représente $(CR_5R_6)_m$ avec m étant un nombre entier ayant une valeur comprise dans la gamme allant de 1 à 6, R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

35. Composés selon l'une quelconque des revendications 29 à 34, caractérisés en ce que R est un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où W est $(CR_5R_6)_m$ avec m étant un nombre entier ayant une valeur comprise dans la gamme allant de 1 à 3 et R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

36. Composés selon l'une quelconque des revendications 29 à 34, caractérisés en ce que R est un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où W est NR_7 avec R_7 représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone.

37. Composés selon l'une quelconque des revendications 29 à 36, caractérisés en ce que R est un groupe de l'une des formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus où R' comporte en outre au moins un groupe fonctionnel latéral et/ou en position terminale choisi dans le groupe constitué par les groupes fonctionnels alcool, thiol, acide carboxylique, amine, amide et les sels de ceux-ci.

38. Composés selon l'une quelconque des revendications 29 à 37, caractérisés en ce que R est un groupe de formule choisie parmi les formules (II) et (IV) à (XIV) ci-dessus, Z représentant NR_8 où R_8 représente un atome

d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

39. Composés selon l'une quelconque des revendications 29, 30, 34 et 35, caractérisés en ce qu'ils sont choisis dans le groupe constitué par :

- 5 a) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
- b) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphényl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
- c) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxyphénéthyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
- d) la 4,5-dihydro-3-(α -méthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-10 5-one;
- e) la 4,5-dihydro-3-(α,α -diméthyl-4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one;
- f) la 2,3-dihydro-2-oxo-4-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,3,5[3H]-oxathiadiazole;
- 15 g) la 4,5-dihydro-3-(4'-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-thiadiazol-5-one;
- h) la 4,5-dihydro-3-(4-(5-indol-1'-ylpentyl)oxy)benzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ;
- i) la 4,5-dihydro-3-(2-méthoxy-4-tétradécyloxybenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ;
- 20 j) la 4,5-dihydro-3-(4-(14-hydroxytétradécyloxy)benzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ;
- k) la 4,5-dihydro-3-(4-dodécyloxynaphthyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one ; et
- l) la 4,5-dihydro-3-(4-diheptylaminobenzyl)-1,2,4[4H]-oxadiazol-5-one.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01386

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/41 A61K31/433 A61K31/4245 A61P29/00 C07D271/07
C07D291/04 C07D285/08 C07D413/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BABU G ET AL: "Heterocycles from N-ethoxycarbonylthioamides and dinucleophilic reagents. 1. Dihydro-1,2,4-triazolones and 1,2,4-oxadiazolones" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 41, no. 20, 1 October 1976 (1976-10-01), pages 3233-7, XP002129714 the whole document	23,29, 30,32
X	--- DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002129724 Beilstein Registry Number 213496 & IZV. AKAD. NAUK. ARM. SSR KHIM. NAUKI, vol. 10, 1957, page 357, 359, 360 --- -/--	29

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 September, 2000

Date of mailing of the international search report

25/09/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01386

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002129725 Beilstein Registry Number 6407690 & HELV. CHIM. ACTA, vol. 63, no. 4, 1980, pages 841-59, ---</p>	29,32, 34,38
X	<p>DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002146754 Beilstein Registry Number 4391124 & J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 17, 1980, page 673-8 ---</p>	23,29,30
X	<p>DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002146755 Beilstein Registry Number 115512, 113428 & CHEM. BER., vol. 90, 1957, page 182, 184, 186 ---</p>	23,29
X	<p>DATABASE CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002146756 Beilstein Registry Number 7474754 & J. CHIN. CHEM. SOC. (TAIPEI), vol. 43, no. 1, 1996, pages 83-94, ---</p>	23,29
X	<p>KUMAMOTO T ET AL: "Effect of 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and thiosemicarbazones on iodide uptake by the mouse thyroid: the relationship between their structure and anti-thyroid activity" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 38, no. 9, September 1990 (1990-09), pages 2595-6, XP002146751 the whole document ---</p>	23-29,32
X	<p>ELLINGBOE J W ET AL: "Antihyperglycemic activity of novel substituted 3H-1,2,3,5-oxathiadiazole 2-oxides" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 7, 3 April 1992 (1992-04-03), pages 1176-83, XP002146752 the whole document ---</p>	23-30, 34,35

	---/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte .lonal Application No

PCT/FR 00/01386

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ELLINGBOE J W ET AL: "Antihyperglycemic activity of novel naphthalenyl 3H-1,2,3,5-oxathiadiazole 2-oxides" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 36, no. 17, 20 August 1993 (1993-08-20), pages 2485-93, XP002146753 the whole document ---	23-30, 34,35
X	WO 96 13264 A (ELI LILLY AND COMPANY) 9 May 1996 (1996-05-09) le document en entier, en particulier exemples 5, 11, 11A et 12-16 ---	23-30, 32,34,35
X	WO 95 05368 A (ZENECA LIMITED) 23 February 1995 (1995-02-23) page 28, deux derniers paragraphes ---	23,29,30
A	WO 98 24756 A (ELI LILLY AND COMPANY) 11 June 1998 (1998-06-11) the whole document ---	1
A	EP 0 675 114 A (SHIONOGI & CO., LTD.) 4 October 1995 (1995-10-04) the whole document -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Demande internationale No. PCT/FR 00 01386

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 23-29, 31-38 (toutes en partie)

La phase initiale de la recherche a mis en évidence un très grand nombre de documents pertinents quant à la question de la nouveauté des revendications 23-29 et 31-38. Tant de documents ont été trouvés qu'il est impossible de déterminer quelles parties de ces revendications peuvent être considérées comme définissant la matière pour laquelle une protection pourrait être légitimement revendiquée (Article 6 PCT). Pour ces raisons, il apparaît qu'une recherche significative sur toute l'étendue de ces revendications et qu'un rapport de recherche complet sont impossibles. Par conséquent, la recherche pour les revendications 23-29 et 31-38 a été limitée aux composés tels que définis dans les revendications 30 et 39, leur préparation et les compositions les contenant selon les revendications.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01386

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9613264 A	09-05-1996	US 5641796 A	24-06-1997
		AU 3971995 A	23-05-1996
		CA 2203277 A	09-05-1996
		EP 0789570 A	20-08-1997
		JP 10508030 T	04-08-1998
WO 9505368 A	23-02-1995	AU 7193394 A	14-03-1995
		DE 69422379 D	03-02-2000
		DE 69422379 T	11-05-2000
		EP 0664798 A	02-08-1995
		ES 2140543 T	01-03-2000
WO 9824756 A	11-06-1998	AU 5589298 A	29-06-1998
		BR 9713987 A	08-02-2000
		EP 0946495 A	06-10-1999
EP 675114 A	04-10-1995	AU 684316 B	11-12-1997
		AU 7863294 A	04-05-1995
		CA 2151157 A	20-04-1995
		CN 1115576 A	24-01-1996
		WO 9510508 A	20-04-1995
		US 5817826 A	06-10-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De. .de Internationale No

PCT/FR 00/01386

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A61K31/41 A61K31/433 A61K31/4245 A61P29/00 C07D271/07 C07D291/04 C07D285/08 C07D413/12		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K A61P C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) WPI Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	BABU G ET AL: "Heterocycles from N-ethoxycarbonylthioamides and dinucleophilic reagents. 1. Dihydro-1,2,4-triazolones and 1,2,4-oxadiazolones" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 41, no. 20, 1 octobre 1976 (1976-10-01), pages 3233-7, XP002129714 le document en entier	23,29, 30,32
X	DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002129724 Beilstein Registry Number 213496 & IZV. AKAD. NAUK. ARM. SSR KHIM. NAUKI, vol. 10, 1957, page 357, 359, 360 --- -/--	29
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div> </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 6 septembre 2000		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 25/09/2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Allard, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De: .de Internationale No

PCT/FR 00/01386

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002129725 Beilstein Registry Number 6407690 & HELV. CHIM. ACTA, vol. 63, no. 4, 1980, pages 841-59, ---</p>	29,32, 34,38
X	<p>DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002146754 Beilstein Registry Number 4391124 & J. HETEROCYCL. CHEM., vol. 17, 1980, page 673-8 ---</p>	23,29,30
X	<p>DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002146755 Beilstein Registry Number 115512, 113428 & CHEM. BER., vol. 90, 1957, page 182, 184, 186 ---</p>	23,29
X	<p>DATABASE CROSSFIRE 'en ligne! Beilstein Institut für Literatur der organischen Chemie; XP002146756 Beilstein Registry Number 7474754 & J. CHIN. CHEM. SOC. (TAIPEI), vol. 43, no. 1, 1996, pages 83-94, ---</p>	23,29
X	<p>KUMAMOTO T ET AL: "Effect of 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and thiosemicarbazones on iodide uptake by the mouse thyroid: the relationship between their structure and anti-thyroid activity" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 38, no. 9, septembre 1990 (1990-09), pages 2595-6, XP002146751 le document en entier ---</p>	23-29,32
X	<p>ELLINGBOE J W ET AL: "Antihyperglycemic activity of novel substituted 3H-1,2,3,5-oxathiadiazole 2-oxides" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 35, no. 7, 3 avril 1992 (1992-04-03), pages 1176-83, XP002146752 le document en entier ---</p>	23-30, 34,35

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De: .de Internationale No
PCT/FR 00/01386

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	ELLINGBOE J W ET AL: "Antihyperglycemic activity of novel naphthalenyl 3H-1,2,3,5-oxathiadiazole 2-oxides" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 36, no. 17, 20 août 1993 (1993-08-20), pages 2485-93, XP002146753 le document en entier ----	23-30, 34,35
X	WO 96 13264 A (ELI LILLY AND COMPANY) 9 mai 1996 (1996-05-09) le document en entier, en particulier exemples 5, 11, 11A et 12-16 ----	23-30, 32,34,35
X	WO 95 05368 A (ZENECA LIMITED) 23 février 1995 (1995-02-23) page 28, deux derniers paragraphes ----	23,29,30
A	WO 98 24756 A (ELI LILLY AND COMPANY) 11 juin 1998 (1998-06-11) le document en entier ----	1
A	EP 0 675 114 A (SHIONOGI & CO., LTD.) 4 octobre 1995 (1995-10-04) le document en entier -----	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De. .de Internationale No

PCT/FR 00/01386

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9613264 A	09-05-1996	US 5641796 A	24-06-1997
		AU 3971995 A	23-05-1996
		CA 2203277 A	09-05-1996
		EP 0789570 A	20-08-1997
		JP 10508030 T	04-08-1998
WO 9505368 A	23-02-1995	AU 7193394 A	14-03-1995
		DE 69422379 D	03-02-2000
		DE 69422379 T	11-05-2000
		EP 0664798 A	02-08-1995
		ES 2140543 T	01-03-2000
WO 9824756 A	11-06-1998	AU 5589298 A	29-06-1998
		BR 9713987 A	08-02-2000
		EP 0946495 A	06-10-1999
EP 675114 A	04-10-1995	AU 684316 B	11-12-1997
		AU 7863294 A	04-05-1995
		CA 2151157 A	20-04-1995
		CN 1115576 A	24-01-1996
		WO 9510508 A	20-04-1995
		US 5817826 A	06-10-1998